

**MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN  
DER GASTRALEN SCHLEIMHAUT  
DER RATTE  
NACH IMMUNOLOGISCHER STIMULATION**

**Karoline Meurer**

Disbui. München

1988







Aus dem  
Institut für Tieranatomie  
der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig - Maximilians - Universität München  
Lehrstuhl: Prof. Dr. F. Sinowatz

Arbeit angefertigt unter der Leitung von  
Prof. Dr. H. G. Liebich

**MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN  
AN DER GASTRALEN SCHLEIMHAUT DER RATTE  
NACH IMMUNOLOGISCHER STIMULATION**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig - Maximilians - Universität München

von  
Karoline Meurer  
aus München  
München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Universität München

|              |                                      |
|--------------|--------------------------------------|
| Dekan:       | Prof. Dr. M. Rüsse                   |
| Referent:    | Prof. Dr. H. G. Liebich              |
| Korreferent: | Priv. Doz. Dr. Dr. habil. W. Rambeck |

Tag der Promotion: 26. Februar 1988



drucken + binden  
gmbh  
Schellingstraße 23  
8000 München 40  
☎ 089/28 44 45





# INHALTSVERZEICHNIS

## 1. EINLEITUNG

## 2. LITERATURÜBERSICHT

### Meinen Eltern

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| 1. Aufbau des Traktats                                | 2  |
| 1.1 Allgemeine Beschreibung der Magisterarbeit        | 3  |
| 1.2 Spezifische Beschreibung der Magisterarbeit       | 4  |
| 2. Physikalische Anordnungen der Eltern und Töchter   | 5  |
| Magisterarbeit als physikalisches Problem             |    |
| 2.1 Magisterarbeit                                    | 6  |
| 2.2 Geschlechterrollen und Rollen                     | 7  |
| 2.3 Durchführung                                      | 10 |
| 3. Magisterarbeit                                     | 15 |
| 3.1 Unbekanntes und Fehlverhalten                     | 16 |
| 3.2 Unbekanntes und die Rolle                         | 20 |
| 4. Grundzüge des Magisterarbeit                       | 21 |
| 4.1 Beschreibung des Magisterarbeit in Magisterarbeit | 21 |
| 4.2 Maßnahmen des Magisterarbeit                      | 25 |
| 4.3 Die Eltern und die Rolle der Magisterarbeit       | 27 |



## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                              | Seit*     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I. EINLEITUNG</b>                                                                         | <b>1</b>  |
| <b>II. LITERATURÜBERSICHT</b>                                                                | <b>3</b>  |
| <b>1. Anatomie des Magens bei der Ratte</b>                                                  | <b>3</b>  |
| 1.1. Allgemeine Betrachtung der Magenwand                                                    | 3         |
| 1.2. Spezielle Betrachtung der Schleimhautdrüsen                                             | 4         |
| <b>2. Physiologie der gastralen Mukosa und ihre<br/>Widerstandsfähigkeit gegenüber Noxen</b> | <b>9</b>  |
| 2.1. Magenschleim                                                                            | 9         |
| 2.2. Oberflächenepithelien als Barriere                                                      | 12        |
| 2.3. Durchblutung                                                                            | 16        |
| <b>3. Magenulkus</b>                                                                         | <b>19</b> |
| 3.1. Definitionen und Pathogenese                                                            | 19        |
| 3.2. Ulkusmodelle bei der Ratte                                                              | 22        |
| <b>4. Immunologie des Magen-Darm Trakts</b>                                                  | <b>27</b> |
| 4.1. Morphologie des Immunsystems im Magen-Darm Trakt                                        | 27        |
| 4.2. Mechanismen des Immunsystems                                                            | 29        |
| 4.3. Der Einfluß immunologischer Mechanismen auf die Verdauung                               | 32        |

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>III. MATERIAL UND METHODE</b>                                                      | <b>35</b> |
| <b>1. Untersuchungsmaterial</b>                                                       | <b>35</b> |
| <b>2. Vorbehandlung der Tiere</b>                                                     | <b>35</b> |
| <b>3. Versuchsanordnung</b>                                                           | <b>37</b> |
| <b>4. Histologische Untersuchungsmethoden</b>                                         | <b>38</b> |
| 4.1. Lichtmikroskopie                                                                 | 38        |
| 4.2. Lektin histochemie                                                               | 39        |
| 4.3. Elektronenmikroskopie                                                            | 41        |
| <b>5. Auswertung</b>                                                                  | <b>41</b> |
| 5.1. Makroskopische Beurteilung                                                       | 41        |
| 5.2. Morphometrische Untersuchung an histologischen<br>Schnittpräparaten              | 42        |
| 5.2.1. Subjektiver Läsionsindex der Schleimhaut                                       | 42        |
| 5.2.2. Elektronische Bildanalyse der Schleimhaut                                      | 43        |
| 5.3. Volumenberechnungen der Schleimhautläsionen                                      | 44        |
| 5.4. Elektronische Bildanalyse der Schleimschicht                                     | 45        |
| <b>IV. ERGEBNISSE</b>                                                                 | <b>47</b> |
| <b>1. Makroskopische Beurteilung der gastralen Schleimhaut</b>                        | <b>47</b> |
| <b>2. Lichtmikroskopische Untersuchungen an der gastralen<br/>        Schleimhaut</b> | <b>49</b> |
| 2.1. Untersuchung der Fundusdrüenschleimhaut                                          | 49        |
| 2.1.1. Schleimhautstruktur unbehandelter Kontrolltiere                                | 49        |

|                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.2. Schleimhautstruktur bei Tieren, nach intragastraler Applikation von Alkohol                  | 50        |
| 2.2. Untersuchungen an der Schleimhaut des Antrum pylori                                            | 54        |
| 2.2.1. Schleimhautstruktur unbehandelter Kontrolltiere                                              | 54        |
| 2.2.2. Schleimhautstruktur bei Tieren nach intragastraler Applikation von Alkohol                   | 55        |
| 2.3. Untersuchungen an der Schleimschicht                                                           | 58        |
| 2.3.1. Untersuchungen an der Schleimschicht unbehandelter Kontrolltiere                             | 58        |
| 2.3.2. Untersuchungen an der Schleimschicht bei Tieren, nach intragastraler Applikation von Alkohol | 60        |
| <b>3. Untersuchung der Lektinbindung an der gastralen Schleimhaut</b>                               | <b>60</b> |
| <b>4. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der gastralen Schleimhaut</b>                      | <b>70</b> |
| 4.1. Ultrastruktur exkretorischer Zellen unbehandelter Kontrolltiere                                | 70        |
| 4.2. Ultrastruktur exkretorischer Zellen sensibilisierter Kontrolltiere                             | 72        |
| 4.3. Ultrastruktur exkretorischer Zellen von Versuchstieren                                         | 74        |
| <b>5. Morphometrische Untersuchungen an der gastralen Schleimhaut</b>                               | <b>84</b> |
| 5.1. Makroskopische Bewertungen                                                                     | 84        |
| 5.2. Mikroskopische Bewertungen                                                                     | 86        |
| 5.2.1. Subjektiver Läsionsindex                                                                     | 86        |
| 5.2.2. Elektronische Bildanalyse                                                                    | 87        |
| 5.3. Volumenberechnung der Läsionen                                                                 | 89        |
| 5.4. Messung der schleimhaltigen Substanzen im histologischen Schnitt                               | 93        |



|                      |     |
|----------------------|-----|
| V. DISKUSSION        | 97  |
| VI. ZUSAMMENFASSUNG  | 118 |
| SUMMARY              | 120 |
| LITERATURVERZEICHNIS | 122 |

## I. EINLEITUNG

Zur Therapie des Ulkusleidens werden seit langem neben chirurgischen bevorzugt konservative Verfahren angewandt. Dabei steht im Vordergrund der medizinischen Behandlung - entsprechend dem Satz "keine Säure - kein Ulkus" - die medikamentelle Verminderung der Säureproduktion.

Diese Reduktion kann durch Neutralisation der Magensäure mit Hilfe von Antacida erreicht werden. Ferner sind zur Hemmung der Sekretion der Belegzellen Muscarin - Rezeptor Antagonisten,  $H_2$  - Antagonisten oder Hemmstoffe der  $H^+K^+$  ATPase mehr oder weniger erfolgreich eingesetzt.

Diese Verfahren beinhalten aber, zusätzlich zu möglichen Nebenwirkungen der applizierten Medikamente, als unerwünschte Folgen einer HCl Reduktion eine damit verbundene Erhöhung des gastralen pH - Wertes. Ein erhöhtes Infektionsrisiko, eine verminderte Vitamin  $B_{12}$  und Eisen Resorption sowie eine insgesamt negative Beeinflussung der Verdauung sind daher nicht sicher auszuschließen. Durch Veränderungen der Bakterienflora wird zudem ein vermehrter Gehalt an kanzerogenen N-Nitrosaminen im Magen diskutiert (KOELZ, 1986).

Ein neuer Ansatzpunkt zur gastralen Therapie ulzerogener Erkrankungen ist die Steigerung zytoprotektiver Faktoren der Magenschleimhaut. Der Einsatz von Prostaglandinen erweist sich in diesem Zusammenhang experimentell zwar als sekretionsfördernd - und damit als zytoprotektiv -, deren umfassende Wirksamkeit konnte in klinischen Studien jedoch nicht erwiesen werden.

Unter diesem Gesichtspunkt ist der von TEICHMANN (1983) aufgezeigte Mechanismus einer immunologisch induzierten Stimulation der Magenschleimhaut von besonderem Interesse. Danach führt eine immunologische Aktivierung der gastrointestinalen Schleimhaut zu einer erhöhten Schleimbildung. Damit bietet sich eine neuartige Therapiemöglichkeit an, ulzerogene Veränderungen an der Magenschleimhaut positiv zu beeinflussen.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, strukturelle Umbauvorgänge der Tunica mucosa des Magens von Ratten nach vorheriger Sensibilisierung und sekundär intragastraler Stimulation mit einem Antigen zu erfassen. Gleichzeitig galt es, eine mögliche Erhöhung der Schleimhautsekretion histologisch qualitativ und semiquantitativ nachzuweisen. Auch sollte an Hand eines Ulkusmodelles die zytoprotektive Wirkung dieses immunologischen Verfahrens mit histologischen Untersuchungsmethoden geklärt werden.

## II. LITERATURÜBERSICHT

### 1. Anatomie des Magens bei der Ratte

#### 1.1 Allgemeine Betrachtung der Magenwand

Eine genaue Beschreibung der mikroskopischen Anatomie des Magens bei der Ratte findet sich bei HEINRICH-DEUS (1987). Der Rattenmagen besteht aus 2 Teilen, einer Vormagenabteilung, die ein Drittel bis die Hälfte des Magens einnimmt, und einem Drüsenteil, bestehend aus Corpus und Antrum.

Der Vormagen ist durch eine deutliche Grenzfalte vom Drüsenteil abgesetzt, er ist durchscheinend und dünnwandiger als der restliche Magen. An der kleinen Krümmung dehnt sich die bis zu 2 mm hohe Grenzfalte U-förmig in Richtung auf den Pylorus aus. Die Tunica mucosa ist perlgrau und besteht in ihrer Lamina epithelialis aus einem niedrigen, geschichteten Plattenepithel. Die Grenzfalte wird von einem erheblich höheren, geschichteten Epithelverband bedeckt, dessen Oberfläche stark verhornt.

Die Drüsen Schleimhaut des Magens ist gelblich-rötlich und besteht aus Corpus und Antrum, die sich makroskopisch deutlich voneinander unterscheiden. Das Antrum läuft halbkreisförmig auf die Grenzfalte an der kleinen Krümmung zu, die Wand ist relativ dünn. Durch die fast zottenförmigen Plicae villosae wirkt die Oberfläche rauher als im Corpus.

Der Corpus nimmt den restlichen Teil des Magens an der großen Krümmung ein und grenzt an der kleinen Krümmung an Antrum und Pars proventricularis, wobei er eine schmale Brücke zwischen diesen beiden Teilen bildet. Die Tunica mucosa ist dick und in hohe Falten gelegt (HEBEL, 1976; HEINRICH-DEUS, 1987).

Die Schichten der Magenwand entsprechen dem bekannten Bau bei Säugetieren. Die Lamina epithelialis mucosae besteht aus oberflächlichen Epithelzellen, die die Foveolae gastricae auskleiden. Die Drüsen schläuche der Magenschleimhaut sind

in die Lamina propria eingebettet. Sie werden an anderer Stelle gesondert besprochen (Kap. 1.2.). Diese besteht aus retikulärem Bindegewebe und ist von einem lockeren Fasergeflecht aus kollagenen und elastischen Elementen mit einem dichten Netz von Kapillaren und vegetativen Nervenfasern durchsetzt.

( Blutversorgung s. Kap.2.3. )

Unter der Lamina propria befindet sich eine dünne Lamina muscularis mucosae, die unregelmäßig einzelne glatte Muskelfasern an die Lamina propria abgibt.

Es schließt sich die verschiebbliche Tunica submucosa an, sie enthält Bindegewebe mit größeren Gefäßen und vegetativen Nervenplexen. Die Tunica muscularis setzt sich aus einer inneren zirkulären und einer äußeren longitudinalen Schicht glatter Muskelfasern zusammen, dazwischen befindet sich der Auerbach'sche Plexus. Die Dicke der Muskulatur nimmt pyloruswärts zu und verdichtet sich dort zum Musculus sphincter pylori. Die viszerale Oberfläche des Magens wird von der Tunica serosa, die sich aus einer dünnen Schicht lockerem Bindegewebe und dem Coelothel zusammensetzt, überzogen (ITO, 1981).

## 1.2. Spezielle Betrachtung der Drüenschläuche

Kardiadrüsenzzone: Sie liegt zwischen Grenzfalte und Fundusdrüsenzzone und besteht aus wenig verästelten, geknäuelten, tubulösen Schleimdrüsen. Die Drüsentubuli enthalten fast ausschließlich Schleim sezernierende Zellen, die "cardiac mucous cells" (CMC) und die "cardiac serous cells" (CSC). Die Lamina epithelialis der Tunica mucosa wird von einschichtig hochprismatischen Zellen gebildet, die wie in den anderen Regionen des Drüsenteils, auch Schleim produzieren. In einigen Kardiadrüsen kann man vereinzelt Belegzellen finden.

Die CM-Zellen ähneln den Nebenzellen des Fundus, sie unterscheiden sich von den CS-Zellen durch ihre nur schwache Anfärbbarkeit und durch ihre Schleimgranula, die oft ineinanderfließen. Die Sekretgranula der CS-Zellen dagegen sind proteinhaltig. Es ist anzunehmen, daß sich die CSC aus den CMC entwickeln, da Zwischenformen vorkommen (WATTEL/GEUZE, 1978).

Beide Zelltypen besitzen nur wenige Mitochondrien, spärlich raues

Endoplasmatisches Retikulum (ER) und ebenfalls nur eine geringe Anzahl von Golgi-Apparaten (GA), der Nukleus ist unregelmäßig geformt. Bei den oberflächlichen Mukuszellen, die die Drüsenhäuse von den Foveolae abgrenzen, nimmt die Zahl der Schleimgranula zur Oberfläche hin zu. Am Übergang der Drüsenhäuse zu den Krypten liegen sogenannte "undifferenzierte" Zellen, die keine Sekretgranula besitzen. Ihre Organellen sind nur geringfügig entwickelt (HEINRICH-DEUS, 1987).

Zwischen der Grenzfaite und der Kardiadrüsenzzone befindet sich die Magenrinne, die 2 spezielle Zelltypen enthält: "Fibrillo vesicular cells" (FVC), die etwa 20% der Magenrinne auskleiden, aber auch in den anderen Magenteilen (Kardia, Corpus und Antrum) vorkommen, und "columnar cells of the gastric groove" (CCGG). Sie machen den restlichen Anteil der Zellen in der Magenrinne aus. Die FVC sind durch ihre langen Microvilli und durch ein tubulovesikuläres System gekennzeichnet. Sie enthalten außerdem einen gut ausgeprägten Golgi-Apparat, Mitochondrien sowie freie Polyribosomen, rauhes ER und gelegentlich Sekretgranula. Der Kern ist rund oder oval. Die CCGG sind zylinderförmig und in mehreren Lagen in der Magenrinne angeordnet. Sie besitzen kurze Mikrovilli und im apikalen Bereich viele Granula und Vesikel, außerdem zahlreiche Mitochondrien, freie Ribosomen und ein wechselnd rauhes ER. Der Golgi Apparat hat unregelmäßig weite Zisternen mit kleinen Vesikeln. Sie bilden eine scharfe Grenze zu den oberflächlichen mukoiden Zellen der Kardiadrüsenzzone

Fundusdrüsenzzone: Die tubulösen Drüsen erscheinen überwiegend gestreckt und verzweigt und münden meist einzeln am Grund der Foveolae gastricae, ihre Endstücke sind wenig geknäuelt (HEINRICH-DEUS, 1987). Sie lassen sich in 3 Abschnitte gliedern: Den basal liegenden Drüsengrund, das Mittelstück und den Drüsenhals.

Der Drüsengrund besteht bevorzugt aus Hauptzellen, daneben treten einige Beleg- und Nebenzellen auf, das Mittelstück enthält vorwiegend Beleg- und Nebenzellen, während der Drüsenhals ausschließlich Beleg- und Nebenzellen besitzt (ITO, 1981). Nach WATTEL et al. (1977) markiert die oberste Nebenzelle die Grenze zwischen Drüsenhals und Mittelstück. Mittelstück und Drüsengrund

werden durch die unterste Nebenzelle voneinander getrennt.

Der Anteil der Hauptzellen in der Fundusmukosa beträgt ca. 18% (McCABE, 1969). Ihr Kern liegt basal und ist rund - oval, das rauhe ER ist hufeisenförmig basal und seitlich zum Zellkern angeordnet. Im apikalen Teil der Zelle sind Sekretionsvakuolen sichtbar, die sich in Abhängigkeit ihrer Funktion unterscheiden. Pepsinogen wird durch Exozytose abgegeben. Der gut entwickelte GA befindet sich supranukleär, die Mitochondrien, die nach HELANDER und HIRSCHOWITZ (1972) nicht mehr als 5% des Zytoplasmas einnehmen, hauptsächlich an den lateralen Zellgrenzen. Die Oberfläche der Zelle besitzt Mikrovilli, die jedoch weniger entwickelt sind als die der Belegzellen.

Die Belegzellen nehmen 40% der Fundusmukosa ein (McCABE, 1969), sie sind oval - pyramidenförmig, färben sich mit acidophilen Farbstoffen (z.B. Eosin) an. Ihr Kern liegt meist zentral und ist sphärisch - ellipsoid. Sie enthalten viele, große Mitochondrien, deren Cristae nach allen Richtungen angeordnet und wesentlich dichter sind als die anderer Zellen. Sie nehmen 30 - 40% des Zytoplasmas ein (HELANDER/HIRSCHOWITZ, 1972). Parietalzellen haben einen 5 x so hohen O<sub>2</sub> Verbrauch wie die anderen Zellen der Tunica mucosa. Auffallend sind ferner intrazelluläre Canaliculi und Tubulovesikel, deren Auftreten ebenso wie das der Mikrovilli sekretionsabhängig ist (ITO, 1981). Bei sezernierenden Zellen ist die Oberfläche durch Mikrovilli erheblich vergrößert, gleichzeitig sind die tubulovesikulären Membranen des Zytoplasmas stark reduziert.

Es wird angenommen, daß die Tubulovesikel im Stadium der Sekretion mit den Membranen der Canaliculi zusammenfließen und verschmelzen. In den Ruhephasen werden sie aus den Membranen der Canaliculi und aus den Membranen der Zelloberfläche zurückgebildet. Die Mikrovilli dienen - als tubuläre Ausstülpungen der Plasmalemma - dem Transport des Sekretionsproduktes aus dem Zellinneren in das Lumen (LEESON, 1974).

Der Golgikomplex ist relativ klein, im Zytoplasma findet man viele freie Ribosomen und Polysomen. Die Belegzellen des oberen Drüsenbereiches unterscheiden sich durch geringeren Gehalt an Mitochondrien, Canaliculi, Vakuolen, und dem ER von

denen des unteren Drüsenbereiches, außerdem besitzen sie ein weniger dichtes Kern- und Zytoplasma. Ihre Form und Größe variiert. Es wird angenommen, daß es sich bei diesen um unreife Stadien der Belegzellen handelt (COPRON, 1966).

Die Nebenzellen lassen sich mit H.E. anfärben, sind Acid-Schiff positiv und nehmen einen Anteil von 9% an der Fundusmukosa ein. Der Kern ist unregelmäßig geformt und liegt basal, der Golgi-Apparat befindet sich supra- oder paranukleär. Die Zelle enthält viel weniger raues ER als z. B. die Hauptzelle, jedoch relativ viele freie Ribosomen. Die Mitochondrien können stab-, kugel- oder fadenförmig sein. Die Sekretgranula sind oval - rund, größer als die der Epithelzellen und liegen oft paranukleär.

Die Epithelzellen unterscheiden sich in der Anfärbbarkeit ihres Sekretes durch PAS-Färbung von den Nebenzellen. Epithelzellen erscheinen bei dieser Färbung purpurrot, Nebenzellen hellrot. Ihr Anteil der Epithelzellen an der Fundusdrüsenzzone beträgt 22%. An der Oberfläche sind sie hochprismatisch, in den Foveolae und im Drüsenhals niedriger und breiter. Der Kern ist ellipsoid und liegt basal, der deutlich ausgeprägte GA liegt supranukleär, wohingegen das ER nur schwach entwickelt ist. Die Mitochondrien sind so geformt wie bei den Nebenzellen. Die Sekretgranula nehmen das apikale Zytoplasma fast vollständig ein, die Anzahl der Granula steigt vom Drüsenhals zu den Foveolae an, nimmt aber an der Oberfläche wieder ab.

Die wichtigsten Unterschiede zwischen den Epithel- und Nebenzellen sind:

1. In den Nebenzellen füllen die Granula fast das gesamte Plasma aus, während sie sich in den Epithelzellen nur im apikalen Teil befinden.
2. Die Granula der Nebenzellen sind größer und fließen oft zusammen, die der Epithelzellen sind dichter.
3. Die Sekretgranula der Epithelzellen reagieren sauer (durch Sulfatgruppen und Sialomucin), während die der Nebenzellen neutralen Charakter haben.

Undifferenzierte Drüsenepithelzellen: s.Kap.2.2.

Endokrine Zellen: Sie nehmen nur einen relativ geringen Anteil an den Zellen der Magenmucosa ein und sind vorwiegend im unteren Teil der Schlauchdrüsen

lokalisiert. Man kann sie unterteilen in einen offenen und einen geschlossenen Typ, der offene erreicht das Drüsenlumen, während der geschlossene keine Verbindung zum Lumen hat (HEINRICH-DEUS, 1987).

Ultrastrukturell ähneln sich die endokrinen Zellen, der Kern ist meist oval, manchmal auch gelappt oder rund. Das Zytoplasma ist vergleichsweise heller als das der anderen Zellen (durch den geringen Gehalt an ER).

Mitochondrien, Lysosomen und freie Ribosomen sind häufig. Unterschiede sind vor allem in der Anfärbbarkeit und den Sekretgranula vorhanden (HEINRICH-DEUS, 1987).

EC-Zellen sind die häufigsten endokrinen Zellen, sie liegen basal und bei der Ratte häufiger in den Pylorusdrüsen (SOLCIA et al., 1975). Die Granula sind oval-nierenförmig und enthalten Serotonin.

ECL-Zellen ähneln den EC-Zellen, unterscheiden sich jedoch durch ihre charakteristischen Sekretgranula, die einen weiten Raum zwischen dem dichten Kern und der umgebenden Membran aufweisen. ECL-Zellen liegen in der unteren Hälfte der Fundusdrüsen, sind vom geschlossenen Typ, synthetisieren und speichern Histamin.

D-Zellen befinden sich im proximalen Teil der Schlauchdrüsen und kommen im Fundus- und Pylorusbereich vor. Die Zellen sind schmal und länglich, die Granula sind einheitlich, deren Membran erscheint manchmal sehr unregelmäßig. Sie beinhalten Somatostatin.

AL-Zellen ähneln den A-Zellen des Pankreas und kommen in Fundus und Kardia vor. Sie liegen meist basal und sind abgerundet, die Sekretgranula sind immer rund, sie produzieren Glukagon (HELANDER, 1981).

Pylorusdrüsenzzone: Hier sind die Drüsen kaum verzweigt und langgestreckt. Die Foveolae sind tiefer als im Fundus, sie nehmen etwa die Hälfte der Tunica mucosa ein. Die Drüsen enthalten Schleim sezernierende Zellen, die den Nebenzellen im Fundus entsprechen. Außerdem sind wenige Belegzellen, aber verhältnismäßig viele endokrine Zellen vorhanden. Dazu gehören die schon bei der Fundusdrüsenzzone besprochenen EC- und D-Zellen, außerdem die G-Zellen.

Diese liegen im basalen Teil der Pylorusdrüenschläuche, aber auch vereinzelt in der Kardia, sie haben ein dunkleres Zytoplasma als die anderen endokrinen Zellen und runde Sekretgranula, die unterschiedlich gefüllt sind. Der Hof zwischen der Membran und dem Kern der Granula ist unregelmäßig. Manche Autoren unterscheiden 2 Typen von Granula: den genannten und einen mit sehr schmalen Raum zwischen Membran und Kern (HAKANSON et al., 1971). G-Zellen synthetisieren und speichern Gastrin und enthalten außerdem ACTH.

## **2. Physiologie der gastralen Mukosa und ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber Noxen**

### **2.1. Magenschleim**

Die Tunica mucosa des Magens ist von einer durchgehenden Schleimschicht bedeckt. Die Dicke dieser Schicht variiert stark: 5-200  $\mu\text{m}$  (stellenweise sogar 500  $\mu\text{m}$ ), im Mittel bei der Ratte  $73 \pm 5 \mu\text{m}$  (ALLEN et al., 1984).

Im Gegensatz dazu fanden andere Autoren fast doppelt so hohe Werte (BICKEL/KAUFFMANN, 1981).

Die der Tunica mucosa anhaftende Schleimschicht besteht zu 3-10% aus Glykoproteinen, bis zu 95% aus Wasser und Elektrolyten mit plasmaähnlicher Zusammensetzung sowie sekretorischem IgA und desquamierten Epithelien. Verantwortlich für die Gelbildung sind die hochmolekularen Glykoproteine (MG 1-2 Mio.) mit einem Anteil an Kohlehydraten von 70%. Das intakte Glykoproteinmolekül ist ein Polymer aus 4 Untereinheiten, die kovalent über Disulfidbrücken verbunden sind. Jede der Untereinheiten enthält einen Proteinkern umgeben von Kohlehydratketten, die verzweigt sein und bis zu 22 Zucker enthalten können. Die Gelbildung entsteht durch nicht-kovalente Interaktionen zwischen den Kohlehydratketten der Glykoproteinmoleküle (ALLEN, 1981; GARNER et al., 1983).

Der Schleim ist wasserunlöslich, die Polymere werden jedoch durch die

Einwirkung von Pepsin proteolytisch in Untereinheiten gespalten (durch Spaltung der Disulfid Brücken). Es muß deshalb - um den Schutz der Tunica mucosa zu gewährleisten - ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Schleimsekretion und luminalem Abbau herrschen (ALLEN, 1981). Über dem Gel befindet sich noch eine Schicht aus wäßrigem Schleim mit degradiertem Glykoprotein.

ALLEN et al. (1984) bestimmten das Verhältnis von degradiertem und nicht degradiertem Schleim mittels Gelfiltration an resezierter Antrumschleimhaut und wiesen einen deutlichen Anstieg von degradierten Glykoproteinen bei Ulkuspatienten nach. Sie folgerten daraus, daß die Schutzwirkung des Schleims bei Ulkuspatienten schwächer ist, der Grund für den Defekt ist noch unbekannt .

Ionenbewegungen durch die 2 Schleimzonen erfolgen durch Diffusion, nicht durch Strömung, wobei z.B. die Diffusionskapazität von  $H^+$  Ionen im Vergleich zu Wasser auf ein Viertel vermindert ist (WILLIAMS/TURNBERG, 1981).

Zur Neutralisation der rückdiffundierenden  $H^+$  Ionen wird  $HCO_3^-$  von der Tunica mucosa sezerniert. Dieses stammt aus 3 Quellen: von den Epithelzellen mittels aktiven, Energie verbrauchenden Transportmechanismen, als "Abfallprodukt" der HCl Sekretion aus den Parietalzellen und aus dem Plasma (GARNER et al., 1983). Die maximale  $HCO_3^-$  Sekretion beträgt 5-10% der  $H^+$  Ionen, es müssen jedoch nur die durch die Schleimschicht diffundierenden Ionen abgepuffert werden. Die Schleimschicht fungiert somit als Mischungsgrenzraum ("mixing bulk") und hält einen pH-Gradienten von luminal 2,3 auf 7,3 auf der Mucosaseite aufrecht (WILLIAMS/TURNBERG, 1981).

Größere Moleküle wie Pepsin (MG 34000) können die Schicht nicht durchdringen. Die Sekretion von Pepsinogen aus den Krypten kann nur unter dem hydraulischen Druck, der dem Sekretionsvolumen entspricht, stattfinden, jedoch nicht mehr zurück (ALLEN et al., 1984).

Die Schleimschicht widersteht nach in vitro Untersuchungen von ALLEN et al. (1984) aggressiven Substanzen wie HCl, Galle, hypertone NaCl-Lösung oder

Indometacin, ihre rheologischen Eigenschaften veränderten sich nicht.

Alkoholeinwirkung jedoch führt bei steigender Konzentration zu progressiver Dehydrierung des Gels und zur Erhöhung der Elastizität des Schleims bis hin zur Denaturierung. Bei geringer Konzentration (10-40%) kommt es zur Erhöhung d. Anteils der viskösen Elemente und damit zu einem stärkeren Gel.

Die mittlere Dicke der Schleimschicht wird in vivo durch 0,6 M HCl, 80 ml. Na-Taurocholat, 30 mg/kg Indomethacin, 60 -100% Äthanol sowie 2 M NaCl nicht beeinflusst. Ein Zusammenbruch der Schicht und daraus resultierende Mischung von Schleim und Gewebselementen wird nur an Läsionsstellen, die durch offene Blutungen (außer bei NaCl) gekennzeichnet sind, gesehen. Nachdem die Autoren aber festgestellt hatten, daß der Schleim diesen Agentien in vitro widersteht (s.o.), wird angenommen, daß möglicherweise an den Stellen, wo die Dicke nur 5 µm beträgt, diese Substanzen ihn schnell durchdringen und die Zellen der gesamten Tunica mucosa schädigen. Die Schleimschicht schützt die Zellen jedoch vor weiterer schädlicher Einwirkung (z.B. auch von Pepsin) und fördert dadurch die Reepithelisierung.

Der Mechanismus der Schleimsekretion ist noch nicht ganz geklärt. Aufgrund rasterelektronenmikroskopischer Untersuchungen wird vermutet, daß es 3 Möglichkeiten gibt: 1. Exozytose, ein langsamer, kontinuierlicher Prozeß, 2. Apikaler Ausstoß, d.h. sehr plötzliche Freisetzung des gesamten gespeicherten Schleimes mit nachfolgender Degeneration der Zelle (in vitro) und 3. Exfoliation der ganzen Zelle, die jedoch sehr selten vorkommt. In den Foveolae wird nur Exozytose beobachtet, die anderen 2 Mechanismen treten nur an der Oberfläche auf (ZALEWSKY et al., 1979).

Die Schleimsekretion wird durch Prostaglandine (v.a. vom E-Typ) und cholinerge Substanzen stark erhöht, die Schleimdicke wird dabei fast verdoppelt (BICKEL/KAUFFMANN, 1981; GARNER et al., 1983; ALLEN et al., 1984). Weniger effektiv sind Carbenoxolon, Somatostatin, Sekretin, Serotonin, Epinephrin und mechanische Irritationen. Im Gegensatz dazu wird sie gehemmt durch "non-steroidal antiinflammatory compounds" (NOSAC), wie Indomethacin und

Acetylsalizylsäure (KONTUREK, 1985). Dabei spielen Prostaglandine möglicherweise eine zentrale Rolle, denn sie werden durch NOSAC gehemmt, ebenso wie sie durch Carbenoxolon gefördert werden (Carbenoxolon hemmt die PG - Dehydrogenase und die  $\Delta 13$  Reduktase des Magens).

Die endogene PG Produktion wird durch Substanzen, die die Mukosa irritieren (20% Äthanol, 0,35 M HCl, 4% NaCl u.a.), gefördert. Dadurch wird vermehrt Schleim sezerniert und die Magenschleimhaut auch vor stärker schädigenden Agentien (100% Äthanol, 0,2 M NaOH) geschützt. Dieser Mechanismus wird von ROBERT (1984) als adaptative Zytoprotektion bezeichnet.

Der Wirkungsmechanismus der Prostaglandine ist noch unklar, sie entfalten ihre zytoprotektive Wirkung jedoch in Dosen, die nicht antisekretorisch sind. Dabei erhöhen sie die Schleim- und Bicarbonatsekretion, halten die Potentialdifferenz der Tunica mucosa aufrecht und erhöhen die Durchblutung durch Vasodilatation. Es wird vermutet, daß sie über eine Erhöhung des c-AMP Spiegels wirken, MÜLLER et al. (1984) finden jedoch keine direkte Korrelation zwischen Höhe des c-AMP und der zytoprotektiven Wirkung der Prostaglandine.

## 2.2. Das Oberflächenepithel als Barriere

Die Fähigkeit der Epithelien des Gastrointestinaltraktes als Barriere zu wirken und somit schädigenden Substanzen wie Säure, Alkali, Verdauungssekreten und Medikamenten zu widerstehen, kann nach POWELL (1984) eingeteilt werden in extrinsische und intrinsische Schutzmechanismen.

Zu den ersteren gehören auf der einen Seite die Sekrete der epithelialen Schleimhaut Mukus und Bicarbonat (präepithelial), auf der anderen Seite der Säure - Basen Status des Gewebes sowie die Durchblutung (postepithelial). Diese Mechanismen werden in Kap. 2.1. und 2.3. behandelt. Die intrinsischen Schutzmechanismen sind die transepitheliale  $H^+$  Wanderung und die Reparationsprozesse des Oberflächenepithels.

1. Transepitheliale  $H^+$  Wanderung: Die Wanderung von  $H^+$  Ionen kann entweder über das Plasmalemm oder über "tight junctions" ("shunt path") erfolgen. Die

Barrierefunktion wird dabei durch den elektrischen Widerstand und die spezifische Ionenselektivität beeinflusst. Der elektrische Widerstand wird durch die Durchlässigkeit der tight junctions bestimmt.

Die Protonen Diffusion durch die Zellkontakte ist ähnlich schnell wie durch Wasser, da der Kanal hydriert ist. Die Permeabilität wird dabei von der Enge d "shunt path" und den negativen Ladungen innerhalb des Kanals bestimmt. (deshalb Kationen-selektiv).

Die Wanderung durch einfache Lipidmembranen geht relativ schnell vonstatten, sie wird jedoch wahrscheinlich reduziert durch Phospholipide, die dem Magenepithel aufliegen ähnlich wie der Surfactant in der Lunge. Diese bilden eine hydrophobe Oberfläche (HILLS et al., 1983). Nachdem Phospholipide aber Zwitterionen darstellen, können ihre Ladungen durch starke Säuren oder Alkali verändert werden, außerdem können sie durch starke Lipidlösungsmittel wie Äthanol oder Detergentien zerstört werden.

Möglicherweise bewegen sich die  $H^+$  Ionen durch die apikale Zellmembran über spezielle Ionencarrier oder Kanäle. Dabei scheint es so, als ob die Oberflächenzellen des Magenepithels einen  $Na^+ : H^+$  Austauschmechanismus besitzen, der Amilorid empfindlich ist (POWELL, 1984).

Die Wirkung vieler schleimhautschädigender Agentien beruht auf einer Permeabilitätssteigerung, dabei kann die Permeabilität für Moleküle verschiedener Größen auch unterschiedlich sein.

Die erhöhte Durchlässigkeit führt zu einem vermehrten Rückstrom von  $H^+$  Ionen und - wenn die steigende  $H^+$  Ionen Konzentration in der Mukosa nicht mehr gepuffert werden kann - zur Schädigung der Schleimhaut.

Neben diesem Mechanismus verursachen einige Agentien (z.B. Äthanol, Salizylate, Gallen-salze) auch eine Reduktion oder Hemmung aktiver Transportmechanismen ( $H^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ). Dadurch kommt es zur Störung des Ionen-gleichgewichts und zur osmotischen Schädigung der Zelle (FROMM, 1981). FROMM (1981) vertritt die Ansicht, daß man die Mukosabarriere, nicht als eine Einheit ansehen darf, sondern daß es mindestens 2 Barrieren gibt: die Permeabilitätsschranke und die Pufferkapazität.

Die Sekretion von  $\text{HCO}_3^-$  in das Lumen wurde in Kapitel 2.1. besprochen, es gibt jedoch auch Hinweise für eine intrazelluläre Pufferung von  $\text{H}^+$  Ionen in den Nebenzellen. Wird dieser Mechanismus gestört, kommt es ebenfalls zu Schädigungen und Ulzerationen (SCHIESSEL, 1982).

2. Reparationsmechanismen des Oberflächenepithels: Die erste Voraussetzung für eine schnelle Reparatur des Epithels nach der Einwirkung schädlicher Agentien (z.B. Alkohol, Aspirin, Galle), ist der Schutz durch die Schleimschicht, die weiteren Kontakt verhindert und dadurch die Reepithelisierung fördert (ALLEN et al., 1984, ALLEN et al., 1986).

Die Zellen der gastralen Mucosa unterliegen schon unter normalen Bedingungen einem relativ hohem "turn over", d.h. die Lebensdauer der Zellen entspricht denen im Dünndarm. Sie beträgt für die oberflächlichen Epithelzellen 3 Tage, für die Nebenzellen 1 Woche.

Die Proliferation der Schleimhaut wird durch das Wachstumshormon und den "epidermis growth factor" (EGF) stimuliert, gehemmt wird sie durch ACTH und Glukokortikoide. Unter der Einwirkung von Alkohol und Aspirin kommt es zu einer vermehrten Abschilferung des Epithels.

Unter den Epithelzellen gibt es eine relativ undifferenzierte Zellpopulation, die als Stammzellen der Schleimhaut angesehen wird. Diese Zellen sind für den ständigen Ersatz des Epithels durch Proliferation und Differenzierung verantwortlich. Sie kommen im Mittelstück und Halsbereich der Drüsenschläuche in relativ kleiner Zahl vor, haben wenige Schleimgranula, zahlreiche freie Ribosomen und Polysomen und wenig rauhes ER. Nukleus und andere Organellen ähneln denen der Nebenzellen. Ab und zu kann man Mitosen beobachten (ITO, 1981).

Von hier wandern die Zellen sowohl aufwärts in Richtung zur Oberfläche als auch abwärts zum Drüsengrund. In diesem Abschnitt sind die Zellen vorwiegend

spezialisiert: Parietalzellen, Hauptzellen und endokrine Zellen. Es gibt Hinweise darauf, daß auch diese Zellen in ihrer Gesamtheit von den undifferenzierten epithelialen Zellen abstammen (WRIGHT, 1984). Im Gegensatz dazu wird von anderen Autoren eine neurale Abstammung für die endokrinen Zellen diskutiert (PEARSE/TAKOR TAKOR, 1976).

Die größte proliferative Aktivität findet sich im Mittelstück und nimmt nach oben und unten hin ab. Die Zellen dort teilen sich etwa alle 35 Stunden und benötigen 48 bis 96 Stunden für die Wanderung zur Oberfläche (WRIGHT, 1984).

Bei den Parietalzellen können keine Mitosen beobachtet werden, jedoch bei einem kleinen Teil der Hauptzellen. Es ist deshalb unwahrscheinlich, daß diese geringe Anzahl in der Lage ist, die Population aufrecht zu erhalten. Unter normalen Bedingungen muß die Zellproduktion einerseits groß genug sein um die Integrität der Mukosabarriere zu gewährleisten, andererseits ist auch die Schleimproduktion abhängig von der Zahl der schleimproduzierenden Zellen.

Eine Schädigung der Mukosa kann in 2 Schweregraden auftreten. Zur Regeneration muß im leichteren Fall nur die Rate der Zellproduktion erhöht werden, um den Verlust zu kompensieren. Dabei spielt der Zellzyklus, die Anzahl der proliferierenden Zellen und die Gesamtgröße der Zellpopulation eine entscheidende Rolle. Im anderen Fall kommt es zur Zerstörung von proliferierenden Einheiten. 24 Stunden nach Auftreten der Läsion nimmt nach BLOM und HELANDER (1981) die gesamte mitotische Aktivität am Rand des Defektbereichs zu, insbesondere die spezialisierten Zellen entdifferenzieren sich und werden zu sich teilenden, schleimproduzierenden Zellen.

LACY und ITO (1984) zeigten, daß die Tunica mucosa zu außerordentlich schneller Reparation fähig ist. Sie wurde für 30-45 sec der Einwirkung von 100% Alkohol (4ml) ausgesetzt, woraus eine gleichförmige Schädigung der Oberfläche von mehr als 98% des Rattenmagens resultierte. Nach 30 min waren mehr als 75% der oberflächlichen Zelllagen wieder mit Schleimzellen besetzt.

Hingegen waren etwa 18% der Basallamina auch nach 30 min noch nicht wieder

bedeckt (LACY/ITO, 1984).

Wie durch elektronenmikroskopische Untersuchungen festgestellt wurde, erfolgt diese Restitution durch Wanderung der Schleimzellen aus den Krypten. MORRIS und HARDING (1984) beobachteten diese Zell - Wanderung bereits 10 Minuten nach dem Insult.

Bei tiefen, chronischen Defekten beginnt die Regeneration über die Bildung eines Granulationsgewebes, isoprismatische Zellen wandern aus dem Wundrand ein und bilden dort die ersten primitiven Drüsen. Diese ähneln anfangs den Pylorusdrüsen mit langen Foveolae und kurzen Drüsenschläuchen. Die Spezialisierung der Zellen erfolgt allmählich, zuletzt erscheinen die Parietalzellen (LACY/ITO, 1984).

### 2.3. Durchblutung

GUTH und ROSENBERG (1972) untersuchten die anatomischen Gegebenheiten in Bezug auf die Durchblutung der Magenschleimhaut an der Ratte mit Hilfe einer ex-vivo Mikroskopie Technik. Dabei stellten sie fest, daß eine versorgende Arterie die Tunica muscularis durchdringt, dort kleinere Gefäße abgibt und in einem Arteriengeflecht in der Tunica submucosa endet. Von dort werden Arteriolen durch die Lamina muscularis mucosae in die Lamina propria abgegeben um sich in Kapillaren zu verzweigen. Diese verlaufen sowohl zwischen als auch parallel zu den Drüsen und sind durch quer verlaufende Kanäle untereinander verbunden. An der Schleimhaut Oberfläche vereinigen sie sich zu Sammelvenen, die senkrecht von dort in die Tunica submucosa führen und dort ein Geflecht bilden. Von hier wird das Blut wieder durch Sammelvenen durch die Tunica muscularis vom Magen weggeführt, wobei noch kleinere Venen aus der Muskulatur aufgenommen werden.

Die Durchblutung wird reguliert vom autonomen Nervensystem, wobei Vagusstimulation zu einer Steigerung führt. Durch in vivo Mikroskopie stellten GUTH und SMITH (1975) fest, daß sich die submukösen Arteriolen bei der Ratte

10 sec nach Stimulation erweitern. Vagotomie führt zu einer Reduktion des Blutflusses.

Elektrische Stimulation der sympathischen Fasern beim Hund resultiert ebenso wie trunkuläre Vagotomie (TV) in einem Abfall der Durchblutung, vor allem im Fundus- und Corpusbereich, in der Antrumschleimhaut dagegen steigt der Blutfluß an (HOTTENROTT/SEUFERT, 1984).

TEICHMANN (1983) untersuchte den Einfluß der TV postprandial und kam zu dem Ergebnis, daß die Durchblutung im Fundus und Corpus erniedrigt und damit der Einfluß der Nahrung auf den Blutfluß aufgehoben wird, das Antrum jedoch durch Nahrung in erheblichem Umfang stimulierbar ist. Hier steigt die Durchblutung an. Er folgerte daraus, daß der Nervus Vagus zwar die Durchblutung in Corpus und Fundus beeinflußt, nicht jedoch im Antrum. Diese Sonderstellung kann auch nicht durch einen möglichen Gastrinmechanismus erklärt werden, da die nach TV auftretende Hypergastrinämie nicht in der Lage ist, den Abfall der Durchblutung in Corpus und Fundus zu kompensieren. Immunologische Mechanismen werden für diese Unterschiede zwischen proximalen und distalen Magenregionen verantwortlich gemacht (TEICHMANN, 1983). Sie werden in Kap. 4.3. näher besprochen.

Von den Katecholaminen verursachen  $\beta$ -Agonisten eine Vasodilatation und damit einen Anstieg der Durchblutung,  $\alpha$ -Agonisten eine Vasokonstriktion (ZINNER et al., 1975). Histamin fördert den Blutfluß sowohl über  $H_1$  als auch über  $H_2$  Rezeptoren (GUTH/BALLARD, 1981).

Bei den gastrointestinalen Hormonen sind Gastrin und Pentagastrin starke Stimulantien der Säuresekretion und erhöhen damit sekundär auch die Durchblutung. Im Gegensatz zu einigen Autoren, die eine lineare Korrelation zwischen Blutfluß und Säuresekretion feststellten (JACOBSON, 1966), zeigte HOLM-RUTILI (1985), daß die maximale Säuresekretion - stimuliert durch Pentagastrin (18 facher Basalwert) - nur zu einem relativ geringeren Anstieg des Blutflusses (40%) führt. Wird die mit Pentagastrin stimulierte Säuresekretion mit Omeprazol gehemmt, bleibt die Durchblutung dennoch auf dem erhöhten Level.

Daraus wird gefolgert, daß Pentagastrin vasodilatorische Wirkung hat, wahrscheinlich über die Freisetzung von Prostaglandinen ,außerdem der Blutfluß nicht mit der Säuresekretion korreliert (HOLM-RUTILI, 1985).

Auch führt umgekehrt eine Steigerung des Blutflusses mit Isoproterenol nicht zur Erhöhung der Sekretion, dennoch ist die Durchblutung dafür ein permissiver Faktor. Wird sie weit genug reduziert, hört auch die Sekretion (HCl, Bicarbonat, Schleim) auf (GUTH/BALLARD, 1981).

Prostaglandine vom E, A und I Typ erhöhen den Blutfluß über eine Regulation der glatten Muskulatur in der Gefäßwand. Sie führen durch Vasodilatation zu einer Senkung des peripheren Widerstand und des arteriellen Perfusionsdruckes.  $\text{PGI}_2$  ist der Hauptvertreter in der Gefäßwand, er wird auch in der Magenschleimhaut synthetisiert.

Für die Widerstandfähigkeit der gastralen Mukosa spielt die Durchblutung eine entscheidende Rolle. Es kann bewiesen werden, daß bei gestörter Mukosabarriere mit erhöhter Säurerückdiffusion - aber normaler Durchblutung - keine oder nur geringe Schleimhautläsionen auftreten (RITCHIE, 1977; WHITTLE, 1977). MERSEREAU und HINCHEY (1973) untersuchten die Folgen eines hämorrhagischen Schocks auf die Magenschleimhaut bei der Ratte. Sie verwendeten eine ex-vivo Magenkammertechnik, um die Entwicklung der Läsionen direkt beobachten zu können. Die Drüsen Schleimhaut wird nach der Schock Induktion gleichmäßig blaß, nimmt aber wieder etwas Farbe an, wenn der Blutfluß auf 20 mm Hg gehalten wird. An der Oberfläche der Schleimhaut tauchen kleine weiße Flecken auf, die sich ausbreiten. Wird den Ratten wieder etwas Blut transfundiert, setzt hier eine Blutung ein.

Versuche mit der Zufuhr von HCl (150mM) zeigen bei Tieren mit normalem Blutdruck keine Schädigung, bei erniedrigtem Blutdruck erzeugen schon 50 mM bei allen Tieren Läsionen. Diese werden bei totaler Unterbrechung der Blutzufuhr auch mit 25mM erreicht. Die Autoren folgerten daraus, daß eine Ulzeration dann auftritt, wenn die reduzierte Durchblutung den Aufbau toxischer  $\text{H}^+$  Ionen nicht verhindern kann (MERSEREAU/HINCHEY, 1973).

McGREAVY und MOODY (1977) zeigten, daß Aspirin induzierte Läsionen durch Gabe von Isoprenalin verhindert werden können, nicht jedoch der  $H^+$  Verlust.

MENGUY und MASTERS (1974) stellten fest, daß 15 Minuten nach der Induktion eines hämorrhagischen Schocks der ATP Spiegel in der Magenschleimhaut stark abfällt. Sie äußerten die Vermutung, das Energiedefizit sei die Ursache der Erosionen aufgrund fehlender Substrate und  $O_2$ . Gestützt wird dieser Schluß auch durch die Tatsache, daß die Läsionen nur in der Fundusdrüsenzzone (besonders hoher Energiebedarf durch die Parietalzellen), nicht aber im Antrum auftreten. Dagegen spricht jedoch die Beobachtung, daß im Schock keine Läsionen auftraten, wenn die luminale Säure durch Zufuhr von  $HCO_3^-$  gepuffert wird (STARLINGER et al., 1981).

Wahrscheinlich existiert eine Autoregulation der Magenschleimhaut, die durch die  $H^+$  Rückdiffusion und damit auch die luminale  $H^+$  Konzentration gesteuert wird und durch Vasodilatation den Blutfluß erhöht. Dies wurde an einem mit verschiedenen konzentrierten Lösungen perfundierten Kaninchenfundus gezeigt. Bis 80 mM HCl kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Durchblutung, der pH- Wert der Lamina propria blieb unverändert. Wird hingegen der Anstieg des Blutflusses mit Vasopressin blockiert, sinkt der pH-Wert ab und es treten Ulzerationen auf (KIVILAAKSO et al., 1981).

Die Durchblutung kann den pH-Wert der Tunica mucosa auf zweierlei Art konstant halten, 1. durch den Abtransport von  $H^+$  und 2. den Antransport von  $HCO_3$  (SCHIESSEL, 1982).

### **3. Magenulkus**

#### **3.1. Definitionen und Pathogenese**

Der Begriff "Ulkus" wird oftmals für sämtliche in der Magenschleimhaut lokalisierte Defekte und Läsionen gebraucht. Hierbei muß jedoch unterschieden werden zwischen 1.) *Ulcus ventriculi*: Defekt in der Magenschleimhaut, der durch die

Lamina muscularis mucosae bis in die Tunica submucosa reicht und 2. ) Erosion: Defekt der Magenschleimhaut, der die Lamina muscularis mucosae nicht durchdringt (HALTER, 1982).

Akute Schleimhautdefekte lassen sich ätiologisch in 3 Gruppen einteilen:

1. Streßulcus nach Operationen und Traumen, v.a. Schock, Infektion und Sepsis, s. Kap. 3.2.4.

2. Arzneimittelbedingte Schleimhautdefekte, häufig mit Hämostase Störung, s. Kap. 3.2.2.

3. Kombinierte Formen, wie Streß- und Arzneimittelleinflüsse oder das unter Belastung reaktivierte peptische Ulcus (FEIFEL, 1985).

Für die Entstehung einer Magenschleimhautschädigung können entweder ein Überwiegen der aggressiven, ein Fehlen der defensiven Faktoren oder beides verantwortlich gemacht werden. Während früher mehr die Produktion von Säure, Pepsin oder Duodenalreflux als Ursache angeführt wurden, ist inzwischen das Fehlen verschiedener Schutzmechanismen der Magenschleimhaut in den Vordergrund gerückt.

Säure ist zwar zur Entstehung eines Defekts nötig, sie ist jedoch nur ein permissiver Faktor, da erstens Hypersekretion nicht notwendigerweise zu einer Läsion führt und zweitens bei den meisten Ulcus - ventriculi Patienten die Säure Werte nicht über, sondern eher unter der Norm liegen. Auch unter Streßbedingungen wie z.B. im Schock wird eine normale oder verminderte Sekretion gemessen. KIVILAAKSO et al. (1981) stellten bei erhöhter  $H^+$  und Pepsin Konzentration in der Magenschleimhaut beim Kaninchen zwar eine erhöhte Rückdiffusion von  $H^+$  Ionen, jedoch keine Läsionen fest.

Gallensalze können ab einer bestimmten Konzentration die Mukosaschranke durchbrechen, erreichen diesen Bereich bei Patienten aber kaum. Außerdem führt eine chronische Erhöhung der Gallensalzkonzentration durch Reflux zu einem Anpassungsmechanismus der von ROBERT (1984) als adaptative Zytoprotektion bezeichnet wurde (Kap. 2.1.).

Zu den defensiven Faktoren zählen die Punkte, die z. T. schon im vorigen Kapitel besprochen wurden:

1. Magenschleim: Er stellt die erste Schicht dar, die den Magen vor seinem eigenen aggressiven Inhalt und exogen zugeführten schädlichen Agentien schützt. Es gibt Hinweise darauf, daß es qualitative Unterschiede in der Schleimsekretion zwischen Ulkuspationen und Gesunden gibt. So zeigten DOMSCHKE et al. (1972), daß der Gehalt von an Glykoprotein gebundener N-Acetylneuraminsäure bei Ulkuspationen niedriger ist als bei gesunden Kontrollpersonen. JOHNSTON et al. (1975) wies an Magenschleimhautbiopsaten nach, daß die Biosynthese von Glykoprotein erniedrigt ist.

2. Mukosabarriere: Die gastrale Mucosa - als semipermeable Membran - stellt die zweite Schicht dar. Wenn es zu einer Erhöhung ihrer Permeabilität kommt (Alkohol, Salizylate, hypertone Lösungen), resultiert daraus ein Abfall der Potentialdifferenz mit nachfolgender Zellschädigung.

Bei Untersuchungen an Patienten mit Magenulcus wird eine deutlich übernormale Abschilferungsquote von Magenepithelzellen gleichzeitig mit der mangelhaften Sekretion von Magenschleim gefunden (DOMSCHKE et al., 1977). Die Magenschleimsekretionsquote und "turn over" der Zellen scheinen sich also gegensätzlich zu verhalten, d.h. mit verkürzter Lebensdauer der Zellen wird vermutlich auch weniger Schleim sezerniert.

3. Durchblutung: Nach einem Streßereignis kommt es über eine sympatiko-adrenerge Reaktion zu einer Mikrozirkulationsstörung mit folgender Mukosa-ischämie im Magen - Darm Trakt (FEIFEL, 1985). Dadurch können weder die  $H^+$  Ionen abtransportiert noch durch  $HCO_3^-$  gepuffert werden, es kommt zur intramuralen Ansäuerung und zur Defektbildung.

Diese defensiven Faktoren werden durch Prostaglandine gefördert (zytoprotektive Wirkung), d.h. daß diese möglicherweise einen bedeutenden Mechanismus in der Ulkuspato-genese darstellen. Prostaglandine wirken auch hemmend auf die Säuresekretion, allerdings erst in erheblich höheren Dosen.

### 3.2. Ulkusmodelle bei der Ratte

Die Ratte wurde und wird sehr häufig in experimentellen Untersuchungen zur Ulkushypothese - und Therapie als Versuchstier verwendet. Voraussetzung dafür sind gleichförmige, reproduzierbare Ulzera, die mit einer bestimmten Versuchsanordnung bei jedem Tier erzielt werden können. Verschiedene Methoden wurden dazu in der Literatur beschrieben, einige sollen hier kurz besprochen werden.

1. Shay-Ulkus: SHAY et al. (1945) beschrieben eine Methode, die immer wieder verwendet wird, um schnell einheitliche Geschwüre hervorzurufen. Dazu werden die Tiere nach 48 Std Hungern, jedoch freiem Zugang zu Wasser, mit Äther anästhesiert und nach einer medianen abdominalen Inzision der Pylorus ligiert. Nach Verschluss der Wunde werden die Tiere wieder in Einzelkäfige gesetzt, 18 Std nach der Pylorusligatur getötet, der Magen wird entnommen, sein Inhalt gemessen und untersucht. Bei einem weiteren Versuch werden die Tiere 2, 4, 6 und 8 Std nach der Pylorusligatur getötet und der Magen ebenfalls untersucht.

Dabei zeigt sich, daß Ulzera auftreten, deren Anzahl mit dem Volumen des Mageninhaltes und mit der Zeitdauer der Pylorusligatur korreliert. Mit dem Volumen steigen auch Säure- und Pepsingehalt an (SHAY et al., 1945).

Die Autoren schließen daraus, daß der Proventrikel, in dem die meisten Läsionen lokalisiert sind, erst ab einem bestimmten Füllungsgrad mit den aggressiven Substanzen - Säure und Pepsin - in Berührung kommt.

Nicht alle Tiere entwickeln gleich schwere Läsionen, möglicherweise bedingt durch eine unterschiedliche Widerstandsfähigkeit des Gewebes.

Die Läsionen sind makroskopisch klein und rund, die größeren sind unregelmäßig mit einer Fläche von 2 mm und mehr. Sie sind hauptsächlich in der pars proventricularis lokalisiert.

Mikroskopisch sieht man in den zeitlich frühen Läsionen eine zerstörte Epithelschicht mit Ansammlung von neutrophilen Granulozyten in den Defekten. Diese erreichen bereits nach kurzer Zeit die Tunica muscularis. Im Defektbereich

findet man Zelldetritus, die Blutgefäße sind stark gefüllt. In späteren Stadien dehnen sich diese in die Tiefe aus, können konfluieren und nekrotische, thrombosierte Gefäße mit Hämorrhagien entwickeln (SHAY et al., 1945).

Die Defekte im Drüsenteil sind meist diskreter, selten größer als 0,25 - 0,5 mm im Durchmesser und haben oft ein kleines, hämorrhagisches Zentrum. Im Fundus treten sie seltener auf als im Antrum, meist sind es kleine, oberflächliche Erosionen. Manchmal ist der Fundus von einer Schicht aus nekrotischen Mukosazellen bedeckt. Es wird ebenso wie im Proventrikel eine Infiltration polymorphkerniger Zellen und Lymphozyten gesehen.

Durch die Pylorusligatur wird ein Abfluss des Inhaltes in das Duodenum verhindert. Mit der Zeit steigt das Volumen des Mageninhaltes an, Säure und Pepsin kommen mit sämtlichen Regionen des Magens in Berührung und verursachen Erosionen und Ulzera. Diese sind im Proventrikel am ausgeprägtesten, vermutlich weil er von keiner Schleimschicht bedeckt ist. Ab einer gewissen Konzentration kommt es auch im Antrum und Fundus zu Läsionen (SHAY et al. 1945).

2. Nicht steroidale Antiphlogistika: Die Erzeugung von Ulzera im Tierexperiment durch nicht steroidale Antiphlogistika (NOSAC = non steroidal antiinflammatory compounds), wurde von mehreren Autoren beschrieben. Am häufigsten werden Indomethacin oder Acetylsalizylsäure experimentell eingesetzt.

Die Läsionen finden sich hauptsächlich im Corpus, weniger im Antrum, wobei es keine Rolle spielt, ob die Medikamente oral oder parenteral verabreicht werden. DJAHANGUIRI (1969) applizierte Indomethacin i.p. in verschiedenen Dosierungen Ratten, die 24 Stunden gehungert hatten.

Das Auftreten von Ulzera ist dosis- und zeitabhängig. Nach Applikation von 5mg/kg werden nach 1 Std noch keine Läsionen gesehen, nach 5 Std weisen jedoch 20% der Magenschleimhaut Ulzera auf. Werden den Tieren 10mg/kg verabreicht, zeigen sich nach 1 Std auf 10% und nach 5 Std auf 60% der Magenschleimhaut Ulzera. Bei 20mg/kg sind nach 1 Stunde 60% und nach 5 Stunden 100% der gastralen Schleimhaut ulzeriert.

Makroskopisch sind diese Läsionen charakterisiert durch strichförmige, longitudinal verlaufende, wenige Millimeter bis mehrere Zentimeter lange, hämorrhagische Erosionen (DJAHANGUIRI, 1969).

Mikroskopisch sind Defekte in der Schleimhaut zu sehen, die aber kaum die Tunica muscularis erreichen und immer von Ödem, Nekrose und Hämorrhagien begleitet sind. Es kommt zu extensiver Zerstörung interfoveolärer und oberer foveolärer Epithelzellen und massiver Freisetzung neutralen Schleimes. MORRIS und HARDING (1984) beobachteten mit einer ex vivo Magenkammer, daß makroskopische Läsionen nach intraluminaler Salizylat Applikation zwar durch PGE weitgehend verhindert werden, aber es dennoch zu Erosionen kommt. Mikroskopisch gibt es bezüglich der Mukosaschäden keinen Unterschied zwischen der Gruppe mit Salizylat und PGE und der Gruppe nur mit Salizylat.

Sowohl Salizylate als auch Indomethacin hemmen die Prostaglandinsynthese und wirken dadurch ulzerogen. Azetylsalizylsäure wird zusätzlich noch bei niedrigem pH-Wert von den Mukosazellen in seiner lipidlöslichen, undissoziierten Form aufgenommen, dissoziiert aber in den Zellen und beeinflusst dadurch die Puffersysteme der Zelle. Damit werden auch die aktiven Transportmechanismen regulativ gehemmt, ein Vorgang, der zum Zusammenbruch der Potentialdifferenz der Magenschleimhaut führt.

3. Nekrotisierende Agentien: Hierzu gehören z.B. Gallosalze, Taurocholat, hypertone Lösungen und absoluter Alkohol. Der Effekt von Gallosalzen ist pH-Wert- und konzentrationsabhängig, der von Äthanol ist nur von der Konzentration abhängig und nicht von der aufgenommenen Menge.

Beide Agentien erhöhen die Permeabilität der Tunica mucosa, Alkohol beeinflusst auch die Schleimsekretion, die Schleimdicke und stört die Inkorporation von Polysacchariden (GULDVOG, 1984). Mit steigender Konzentration führt er zu Dehydrierung und Denaturierung des Gels (Kap. 2.1.).

ITO und LACY (1984) beschrieben die durch Alkohol induzierten Läsionen in der Magenschleimhaut der Ratte. Sie verwenden nüchterne Ratten, anästhesieren mit Äther, ligieren Ösophagus und Duodenum und injizieren 4 ml, 100%igen Alkohol

durch die Wand des Proventrikels. Nach 90 sec wird der Alkohol wieder abgesaugt und der Magen mit Kochsalzlösung gefüllt. Nach 10 Minuten werden einige Ratten getötet und die Mägen für die histologische Untersuchung fixiert. Bei den restlichen Tieren werden die Ligaturen entfernt. Diese Tiere werden nach 1, 3 und 5 Tagen getötet, die Mägen ebenfalls entnommen und fixiert.

10 Minuten nach der Alkohol Applikation sind lineare, tiefrote Läsionen sichtbar, die sich deutlich von der Umgebung abheben. Histologisch ist die Tunica mucosa stark hyperämisch, Erythrozyten treten frei ins Bindegewebe über. Die Zellen in den Foveolae sind geschädigt, in manchen Abschnitten abgehoben, sie bilden eine nekrotische Schicht. Auch in den nicht betroffenen Gebieten imponieren hyperämische Gefäße mit freien Erythrozyten in der Lamina propria.

Nach 24 Stunden sind einige Schleimhautabschnitte wieder soweit rekonstituiert, daß - abgesehen von etwas verkürzten Foveolae, extravaskulären Erythrozyten und erhöhter Zellzahl im Bindegewebe - kein Unterschied zur restlichen Schleimhaut erkennbar ist. Läsionen, die nach 24 Stunden noch bestehen, beinhalten ausgeprägte Zellschädigung bis tief in die Drüsenschläuche, Hyperämie und starke Hämorrhagien, intakte Drüsenzellen sind nur noch selten vorhanden. (LACY/ITO, 1984).

Das Verschwinden von makroskopisch sichtbaren roten Läsionen ist nicht immer gleichzusetzen mit Reparation (LACY/ITO, 1984).

Die "dicken" nekrotischen Läsionen können eine Woche oder länger bestehen bleiben. Im Laufe der Zeit entwickeln sich neue Drüsen, diese enthalten vorerst nur Schleim- und undifferenzierte Zellen (LACY/ITO, 1984).

In einem anderen Versuch untersuchten dieselben Autoren die Wirkung von Prostaglandin auf Alkohol induzierte Läsionen und stellten fest, daß PG zwar die makroskopisch sichtbaren Läsionen weitgehend verhindert, nicht aber die diffuse Schädigung der Tunica mucosa. Mikroskopisch sind zerstörte Epithelzellen und hyperämische Kapillaren zu sehen (LACY/ITO, 1984; GUTH, 1984; LACY, 1985; LACY 1986).

Damit scheint zwischen makroskopischer und mikroskopischer Beurteilung bezüglich der zytoprotektiven Wirkung von PG ein Unterschied zu bestehen.

OHTSUKI et al. (1984) schlugen deshalb vor, den Begriff Zytoprotektion nur bei durch Indomethacin verursachten Schäden zu verwenden, bei Alkohol bedingten Läsionen jedoch besser von "Pseudo - Cytoprotektion" zu sprechen.

4. Streß: Zur Induktion von sog. Streßulzera können verschiedene Methoden wie Immobilisation, Kälte oder Schock angewendet werden.

KITAGAWA et al. (1979) untersuchten den Einfluß von Streß auf die Tunica mucosa der Ratte durch Halten des Tieres in Wasser. Diese Streßsituatiuon erhöht die Säureproduktion, nicht aber die Durchblutung der gastraln Schleimhaut.

Bei einer Streßdauer von 3 Std treten ulzerative Veränderungen im Drüsenteil des Magens auf. Die damit verbundene Erhöhung der Säuresekretion korreliert dann mit der Ausbildung von Ulzera. Beide Vorgänge werden durch Vagotomie oder die vorherige Gabe von Atropin verhindert, jedoch wird dabei auch die Durchblutung vermindert (KITAGAWA et al., 1979).

Auch REIMANN et al. (1977) untersuchten bei der Ratte die Streßadaptation. Dabei werden akute hämorrhagische, gastroduodenale Läsionen durch Hypothermie oder Immobilisationstress erzeugt. Es wurde versucht, die Tiere durch kurzfristige Exposition an den Stressor zu gewöhnen. Nach dem 5. bzw. 4. "Minimalstreß" treten auch bei maximaler Exposition keine Ulzera mehr auf. Besonders interessant ist dabei, daß auch eine Kreuzadaptation zwischen den Stressoren vorhanden ist ( REIMANN et al., 1977 ).

Die Pathogenese von Streßulzera wird von SCHUMPELNICK und RAUCHENBERGER (1976) folgendermaßen erklärt: Histaminfreisetzung und Vagusstimulation führen zu erhöhter Säuresekretion, die gleichzeitig mit Veränderungen in der Mikrozirkulation (diese wird hervorgerufen durch die Wirkung von Vagus, Histamin, Catecholaminen und Cortison) zur Erosion führen. Kälteexposition führt bei der Ratte über eine Histaminfreisetzung zu Streßulzera. Diese Ulzera können durch den  $H_2$ -Rezeptorantagonisten Cimetidin verhindert werden.

## 4. Immunologie des Magen-Darm Trakts

### 4.1 Morphologie des Immunsystems im Magen-Darm Trakt

In den Untersuchungen am Immunsystem des Gastrointestinaltraktes wird bisher fast ausschließlich der Darm berücksichtigt, der Magen hingegen findet wissenschaftlich weniger Beachtung.

Die Schleimhaut des Darmes schließt zu einem großen Teil lymphatisches Gewebe und freie Lymphozyten ein. Dazu gehören die intraepithelialen Lymphozyten, lymphoide Zellen in der Lamina propria sowie die Peyerschen Platten der Lamina propria und der Submukosa. Diese lymphoiden Gewebe werden zusammengefaßt im GALT (gut associated lymphoid tissue).

1. Intraepitheliale Lymphozyten (IEL) befinden sich zwischen den hochprismatischen Epithelzellen und sind vom Darmlumen durch die "tight junctions" zwischen den Enterozyten getrennt. Annähernd 1/6 des Oberflächenepithels des Dünndarms sind IEL. Sie variieren stark in ihrer Größe, die meisten von ihnen sind größer als die typischen "kleinen Lymphozyten".

Ein großer Teil besteht aus T-Lymphozyten, deren spezifische lokale Funktion noch nicht ganz geklärt ist. Möglicherweise enthalten sie auch K und NK-Zellen, da sowohl eine spontane, wie auch zellvermittelte Zytotoxizität nachgewiesen werden konnte (ARNAUD-BATTANDIER et al., 1978).

Nach STROBEL (1986) haben sie auch im Darmepithel zwei Funktionen, nämlich die Expression entweder von Helfer- oder Suppressor Funktionen oder Effektorfunktion.

2. Lymphoide Zellen der Lamina propria: Hier finden sich B-Lymphozyten, von denen die meisten IgA produzieren (mit Immunofluoreszenz sind 70 - 90% der Antikörper produzierenden Zellen IgA positiv), Plasmazellen, T-Zellen, Makrophagen, eosinophile Granulozyten und Mastzellen.

Es können zwei unterschiedliche Populationen von Mastzellen unterschieden

werden: "Mucosal mast cell" (MMC) und "connective tissue mast cell" (CTMC). Beide entwickeln sich aus Vorläuferzellen aus dem Knochenmark, unterscheiden sich jedoch durch ihre Größe, Granula, Lebensdauer, Histamin-Gehalt, Lokalisation von IgE und Anfärbbarkeit (JARRET/HAIG, 1984).

Die Proliferation von MMC ist von einem Lymphokin (Interleukin 3) abhängig, das von T-Lymphozyten freigesetzt wird.

3. Die Peyerschen Platten werden vom Darmlumen durch ein spezielles Follikel assoziiertes Epithel (FAE) getrennt, in dem wiederum insbesondere spezialisierte Epithelzellen, die M-Zellen (M=microfold), identifiziert werden können. Sie unterscheiden sich elektronenoptisch durch ihre Oberflächenstruktur von den anderen Zellen und schließen mit ihren verzweigten Zytoplasmafortsätzen lymphoide Zellen ein (SCHMIEGEL, 1982).

Die Peyerschen Platten gehören zu den organisierten lymphatischen Geweben und besitzen verschiedene Regionen, die Follikel, welche Keimzentren mit vorwiegend B-Zellen und wenigen Plasmazellen enthalten. Die Region zwischen den Follikeln, ist thymusabhängig und enthält hauptsächlich T-Lymphozyten (KAGNOFF, 1981).

Beim erwachsenen Tier sind 11 - 40% der Lymphozyten T-Zellen, 40 - 70% sind B-Zellen.

In der Tunica mucosa des Magens finden sich ebenfalls intraepitheliale Lymphozyten, wenn auch in geringerer Anzahl als im Darm beobachtet. Es wird angenommen, daß sie eine ähnliche funktionelle Bedeutung wie diejenigen im Dünndarm übernehmen (KAGNOFF, 1981). Außerdem spielen sie möglicherweise eine Rolle bei der antigenvermittelten Gastrinfreisetzung.

Eine andere Zelle, die im Epithel der Magenschleimhaut vorkommt, ist der sogenannte "globular leucocyte". Er enthält zahlreiche große Granula, läßt sich gut mit H.E. anfärben und erinnert an eosinophile Granulozyten. Er kommt bei Ratte, Maus und Katze vor, jedoch nicht in der menschlichen Magenschleimhaut.

In der Lamina propria finden sich auch im Magen zahlreiche lymphoide Zellen wie

B- und T-Lymphozyten, eosinophile und neutrophile Granulozyten und Mastzellen. Sie sind im Bindegewebe zwischen den Gefäßen eingebettet (KAGNOFF, 1981).

Das Epithel des Gastrointestinaltrakts trägt Glykoproteine auf der Zelloberfläche, die als Ia, HLA-DR oder Klasse II Determinanten bezeichnet werden. Diese Moleküle sind Produkte von Genen des "major histocompatibility complex" (MHC). Während einige Autoren Ia - positive Zellen im gesamten Magen-Darmtrakt mit Ausnahme von Ösophagus und Rectum fanden (NATALI et al., 1981), konnten andere Untersucher zwar HLA-DR Determinanten im Epithel des Dünndarms, in Endothelzellen und Histiozyten der Lamina propria von Dünndarm und Magen, nicht jedoch in den Epithelzellen des Magens nachweisen (SCOTT et al., 1980).

#### 4.2 Mechanismen des Immunsystems

Prinzipiell gibt es im GALT dieselben Reaktionsprinzipien und Zellpopulationen wie im systemischen Immunsystem, d.h. T-Lymphozyten (Helfer, Suppressor, Effektor-Zellen), B-Lymphozyten und Plasmazellen (Produktion von IgA, IgE, IgM, IgG, IgD), außerdem Zellen der unspezifischen Immunabwehr wie Makrophagen, eosinophile und neutrophile Granulozyten und Mastzellen.

Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal des lokalen Immunsystems von der systemischen Immunabwehr ist die Produktion von sekretorischen Antikörpern, vor allem von IgA. Dazu wird dimeres IgA, das eine J-Kette (J = joining piece) enthält, von den Plasmazellen produziert. Die Epithelzellen im Darm (ebenso wie im Antrum), synthetisieren ein Glykoprotein, das SC Molekül (SC = secretory component). IgA verbindet sich mit diesem Molekül auf der basalen oder lateralen Seite der Zelle und wird anschließend durch die Zelle in das intestinale Lumen transportiert.

Der Grund für die überwiegende Produktion von IgA Vorläuferzellen in der Mukosa des Darmes ist noch nicht ganz klar, sie wird jedoch von T-Zellen reguliert.

Dabei greifen die T-Zellen auf zwei Ebenen ein. Sie bestimmen die Qualität d.h.

den Isotyp der produzierten Antikörper ("switch T cells" veranlassen die frühen B-Zellen zur Produktion von antikörperspezifischen B-Zellen) und die Menge der produzierten Antikörper ("isotype specific T cells" führen zur Proliferation antiikörperspezifischer B-Zellen) (ELSON, 1985).

Die lymphoiden Zellen des GALT können auswandern und andere sekretorische Gewebe (z.B. Respirationstrakt, Milchdrüse) besiedeln. Dieser Vorgang führt zum Auftreten sekretorischer Antikörper in der Milch gegen Antigene, mit denen der Darm in Kontakt kam.

B-Zellen wandern nach Antigen Stimulation ("first signal") aus den Peyerschen Platten oder anderen lymphatischen Geweben über die Lymphbahnen, den Ductus thoracicus oder das periphere Kreislaufsystem aus und gelangen dadurch in die verschiedenen sekretorischen Gewebe (s.o.) oder auch wieder in die Lamina propria des Darmes. Dort erfolgt die endgültige Differenzierung durch sogenannte "second signals", die möglicherweise durch Klasse II Determinanten des MHC auf den Enterozyten vermittelt werden. Diese könnten dabei das jeweilige Antigen den intraepithelialen T-Zellen präsentieren, von denen ein Teil in die Lamina propria zurückkehrt und dort die Bildung von B-Zellen beeinflusst. Ob diese Beeinflussung über eine Stimulation oder eine Suppression erfolgt, ist nicht bekannt (BRANDTZAEG, 1985).

Für die T-Zellen wird ein ähnlicher Weg angenommen, auch sie können extraintestinale lymphatische Gewebe besiedeln.

Die Vorläuferzellen der MMC proliferieren in der Lamina propria durch die Einwirkung von Interleukin 3, das von antigenstimulierten T-Lymphozyten freigesetzt wird. Anschließend wandern sie in die regionalen Lymphknoten, wo sie IgE an ihrer Oberfläche binden, welches dort von B-Zellen unter der Regulation von T Helfer Zellen produziert wird. Sie kehren dann zurück in die Mukosa, wo sie ausreifen und nach Antigen Kontakt degranulieren (BRANDTZAEG, 1985).

Nach Nahrungsaufnahme gibt es 3 grundlegende Reaktionsprinzipien des lokalen Immunsystems:

1. "Immune exclusion", die Verhinderung einer Immunantwort. Es ist der erste Schutzmechanismus und wird vermittelt durch Antikörper im Darmlumen, die eine Bindung des Antigens an die Mukosa verhindern. Unterstützt wird er durch unspezifische Faktoren wie Verdauung, Schleimproduktion und Peristaltik. Die beteiligten Antikörper sind hauptsächlich dimeres IgA und pentameres IgM.

2. "Immune elimination", die Eliminierung des Antigens durch das Immunsystem. Dieser Mechanismus wird aktiviert, wenn das fremde Material die Mukosaschranke durchdrungen hat. Dieser Vorgang besteht aus der Reaktion verschiedener Serum- oder auch lokal produzierter Antikörper mit dem Antigen. Dabei agieren sie oft in Kombination mit T- und Killer-Zellen. Biologische Verstärkerfunktionen können die Reaktion begleiten, z.B. Komplementaktivierung durch IgG und IgM und Entzündungsreaktionen, die möglicherweise zu immunpathologischen Vorgängen führen (BRANDTZAEG, 1985).

3. "Immune regulation": Diese Reaktion führt zu oraler Toleranz, d.h. zur "spezifischen Unfähigkeit zu einer Immunantwort gegen ein bestimmtes Antigen nach vorherigem Kontakt" (STROBEL, 1986).

Dabei wird das Antigen in den Peyerschen Platten durch die M-Zellen des FAE (Kap. 4.1.) aufgenommen. Dort wird es den sub- oder intraepithelial liegenden Lymphozyten entweder durch dendritische, Antigen-präsentierende Zellen oder nach initialer Aufbereitung durch subepitheliale Makrophagen oder direkt durch Epithelzellen präsentiert.

Alle diese Antigen-präsentierenden Zellen tragen, ebenso wie das FAE, HLA-DR Determinanten, die für die Präsentation des Antigens notwendig sind.

Anschließend kommt es zur Freigabe von Mediatorsubstanzen durch die T-Zellen, die damit die weiteren Reaktionen regulieren (ELSON, 1985). Diese Regulation findet auf zweierlei Art statt: T Helfer Zellen induzieren die Bildung von IgA und T Suppressor Zellen hemmen die Synthese von IgG und IgM.

#### 4.3. Der Einfluß immunologischer Mechanismen auf die Verdauung

Die Gastrin Freisetzung aus den G-Zellen des Antrums unterliegt verschiedenen nervalen, chemischen und mechanischen Kontrollen. Sie wird gefördert durch Vagusstimulation, bestimmte Nahrungsbestandteile (Aminosäuren und Peptide) sowie durch Dehnung der Magenwand (über vagale Reflexe). Gehemmt wird sie durch einen niedrigen pH-Wert des Mageninhalts, durch die Freisetzung von Somatostatin und von manchen Prostaglandinen (GROSSMAN, 1981).

Nach neueren Erkenntnissen vollzieht sich die vagale Stimulation der G-Zelle 1. über eine cholinerge Hemmung der Somatostatinfreisetzung und 2. über eine nichtcholinerge Stimulation der Gastrinfreisetzung , wobei hier Bombesin als Transmitter fungiert .

Neben diesen Mechanismen spielen auch immunologische Vorgänge eine Rolle, wie TEICHMANN (1983) in seinen Untersuchungen zeigen konnte.

Mit Humanem Gamma Globulin (HGG) sensibilisierten Hunden wird, nach dem Nachweis vorhandener Antikörper, das gleiche Antigen intragastral verabreicht. 5 Minuten nach dieser Applikation wird ein signifikanter Anstieg des Serumgastrins beobachtet , der erst nach 45 Minuten abfällt. Bei Kontrolltieren, denen anstelle von HGG Humanes Serum Albumin (HSA) appliziert wird und bei nichtsensibilisierten Tieren kann trotz intragastraler Gabe von HGG kein Anstieg des Serumgastrins festgestellt werden.

Parallel dazu zeigt sich in der Versuchsgruppe ein Anstieg der Durchblutung nach 10 Minuten, der im Antrum und Bulbus Duodeni besonders ausgeprägt ist. Dieser Anstieg ist doppelt so groß wie nach Nahrungsstimulation.

Die Wirkung verschiedener Proteine auf die Gastrinfreisetzung wurde von ANDREß (1985) verglichen. Er kommt zu dem Ergebnis, daß eine Stimulierung nur durch HGG nach vorheriger Immunisierung, durch BSA (Bovines Serum Albumin) und Dosenfutter für Hunde (Chappi) erreicht werden kann, wohingegen durch HGG ohne vorherige Sensibilisierung und Biosorbin (hochkalorische Sondenkost)

keine Steigerung erreicht wird.

Im Menschen dagegen bewirkt Biosorbin eine starke Gastrinfreisetzung. Da BSA für den Hund wahrscheinlich ein bekanntes Protein ist, ebenso wie das Dosenfutter, Biosorbin aber hauptsächlich Laktalbumin und Caseinat enthält, mit dem der Hund im Gegensatz zum Menschen kaum in Berührung kommt, folgerte ANDREß (1985), daß beides, Art des Proteins und auch die vorherige Sensibilisierung des Organismus, von ausschlaggebender Bedeutung für die Gastrinfreisetzung sind.

Mit Hilfe der Immunofluoreszenzmikroskopie konnten bei allen sensibilisierten Tieren Antigen Bindungsstellen für HGG nachgewiesen werden. Diese liegen vor allem in der Lamina propria des Antrums, weniger im Corpus, im Duodenum, Jejunum, Ileum sowie in der Milz und der Lunge. Die Epithelzellen sind negativ. Durch Doppelimmunofluoreszenz-Technik wurde gezeigt, daß die Bindungsstellen für HGG auf Ia positiven Zellen lokalisiert sind (TEICHMANN, 1983).

Nach Sensibilisierung wird eine Zunahme der Ia positiven Zellen im Antrum um 140% beobachtet (TEICHMANN, 1983).

Es werden auch vermehrt Plasmazellen, Mastzellen und lymphoide Zellen im Epithel beobachtet (Plasmazellen im Antrum um 54%, Mastzellen um 57%) (STEUER, 1985).

Mit Hilfe von rasterelektronischen Untersuchungen kann eine Vergrößerung der Schleimschicht nach Sensibilisierung festgestellt werden, STEUER (1985) beobachtete an Hand elektronenoptischer Untersuchungen eine Zunahme von Schleimvesikeln in den Schleim produzierenden Zellen 5 Minuten nach intragastraler Antigenapplikation, die 30 Minuten lang anhält.

Aus diesen Beobachtungen kann geschlossen werden, daß Ia positive Zellen im Antrum Antigene erkennen und eine physiologische Kaskade von Verdauungsprozessen einleiten. In deren Ablauf könnte es zu einer Stimulation von Mast-

zellen, zur Freisetzung von Histamin und zu einer lokalen Durchblutungssteigerung kommen (TEICHMANN, 1983).

Der Einfluß von Mastzellprodukten auf die Gastrinfreisetzung wurde an perfundierten Organproben aus den Antren von Hunden untersucht. Dabei wurde dem Perfusat die jeweils zu testende Substanz beigegeben (PRATSCHKE et al., 1985).

Es kann gezeigt werden, daß die MMC Produkte  $\text{LTC}_4$  und Histamin zu einem signifikanten Gastrinabfall führen und auch  $\text{PGE}_2$  die Gastrinfreisetzung zu hemmen scheint. Bombesin resultiert in einem signifikanten Gastrinanstieg,  $\text{PGD}_2$ , ein Produkt der CTMC, wirkt ebenfalls stimulierend. Über diese Substanz könnte eine immunologisch vermittelte Freisetzung von Gastrin erfolgen, es ist jedoch nicht bekannt, inwieweit die CTMC an immunologischen Reaktionen des Antrums beteiligt sind. Im Gegensatz dazu hemmen die Produkte der MMC die Gastrinfreisetzung, es könnte daher ein negativer feed back Mechanismus zwischen G-Zelle und Mastzelle bestehen, da Gastrin Histamin freisetzt (PRATSCHKE et al., 1985).

Mit derselben Versuchsanordnung wurde auch die Wirkung von T-Zellmediatoren Interleukin2 (Il 2) und  $\gamma$  Interferon ( $\gamma$  IFN) untersucht. Außerdem wurden in zeitlichen Abständen Biopsien aus der Antumschleimhaut entnommen, um mittels Immunofluoreszenz die Expression von Klasse II Determinanten nachzuweisen.

Sowohl Il 2 wie auch  $\gamma$  IFN führen zu einem signifikanten Anstieg des Gastrinwertes, der nach Beendigung der Zufuhr wieder auf den Ausgangswert zurückfällt.

Im Gegensatz zu Il 2 kommt es während der Perfusion mit  $\gamma$  IFN zu einer Expression von Klasse II Molekülen auf fast allen Epithelzellen in den lumenseitigen zwei Dritteln der antralen Mukosa, vereinzelt auf intraepithelialen Lymphozyten und auf Makrophagen im subepithelialen Bindegewebe. Somit dürften die Lymphozytenmediatoren  $\gamma$  IFN, möglicherweise auch Il 2 für die antigeninduzierte Freisetzung von Gastrin verantwortlich sein (PRATSCHKE et al., 1986).

### III. MATERIAL UND METHODE

#### 1. Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienten gastrale Schleimhautproben aus Corpus und Antrum ventriculi von insgesamt 46 männlichen Wistar Ratten. Die Tiere wurden im Institut für Chirurgische Forschung der Universität München, Klinikum Großhadern (Direktor Prof. Dr. Dr.h.c. W. Brendel) unter tierärztlicher Kontrolle gehalten. Sie erhielten Wasser und Pellets ad. lib. und hatten zum Zeitpunkt der Untersuchungen ein Gewicht zwischen 225 und 300 g, im Durchschnitt 240 g.

#### 2. Vorbehandlung der Tiere

24 Tiere wurden parenteral mit 1 mg Nitrophenylessigsäure (NIP, einem synthetischen und den Tieren unbekanntem Protein), gebunden an Ovalbumin (OA), sensibilisiert. Sie erhielten das Protein 3 mal im Abstand von jeweils einer Woche, beim ersten Mal in 1 ml komplettem Freund'schen Adjuvans, s.c. in den Nacken verabreicht.

Vor Versuchsbeginn wurden Blutproben aus der Schwanzvene zum Nachweis präzipitierender Antikörper entnommen. Diese wurden mit dem Präzipitationstest nach Ouchterlony nachgewiesen.

4 Wochen nach Beginn der parenteralen Sensibilisierung wurden 12 nar-  
kotisierten Ratten jeweils 1 mg NIP-OA, gelöst in 1 ml Aqua dest., per Magen-  
sonde verabreicht (Versuchsgruppe I und II). Die anderen 12 Tiere erhielten,  
ebenfalls intragastral, 1 mg HGG (Sandoglobulin<sup>R</sup>) als Vergleichsprotein  
(Kontrollgruppe I und II).

1/4 Std nach gastraler Applikation des jeweiligen Proteins (NIP-OA oder HGG)  
wurde sämtlichen Tieren 1 ml 100% Äthanol, ebenfalls intragastral, gegeben.  
Jeweils 6 Ratten jeder Gruppe wurden 1/2 Std, die 6 anderen Tiere 1 Std nach  
Alkoholgabe, getötet, die gastrale Schleimhaut sofort entnommen und der histo-  
logischen Präparation zugeführt (s. histolog. Untersuchungsmethoden).

6 weitere Ratten erhielten ohne vorherige parenterale Sensibilisierung allein

NIP-OA (1mg in 1ml Aqua dest.) intragastral appliziert (Kontrollgruppe III). 6 Tieren wurde - ebenfalls ohne Vorbehandlung - allein HGG (1mg in 1ml Aqua dest.) intragastral verabreicht (Kontrollgruppe IV). Die 12 Tiere dieser Kontrollgruppen (III und IV) erhielten 1/4 Std nach Applikation der Antigensubstanzen ebenfalls intragastral 1ml 100% Alkohol.

Zusätzlich erhielten 6 weitere Ratten ausschließlich 1 ml einer 100% alkoholischen Lösung intragastral verabreicht (Kontrollgruppe V). Sämtliche Tiere der Kontrollgruppen III-V wurden 1 Std nach der Alkoholapplikation getötet und die Schleimhautproben entsprechend der Untersuchungsgruppen weiterbehandelt.

4 Tiere wurden ohne jegliche Vorbehandlung und ohne intragastrale Applikation einer Flüssigkeit untersucht (Kontrollgruppe VI).

Die Versuchsanordnung ist im 3. Abschnitt (s. S. 38) tabellarisch zusammengefaßt.

Die Tötung der Ratten erfolgte mit Äther, die Mägen wurden sofort entnommen, entlang der großen Kurvatur aufgeschnitten und auf Korkplatten aufgespannt. Vor der Fixierung für die lichthistologische Untersuchung wurden die Organproben makroskopisch beurteilt und fotografisch dokumentiert. Zusätzlich wurden jeweils aus Corpus und Antrum ventriculi Proben für die Elektronenmikroskopie entnommen (s. histolog. Untersuchungsmethoden).

### 3. Versuchsanordnung

- Versuchstiere I: Parenterale Sensibilisierung mit NIP-OA, anschließend NIP-OA intragastral, Alkohol mit 1/2 Std Einwirkdauer
- Versuchstiere II: Parenterale Sensibilisierung mit NIP-OA anschließend NIP-OA intragastral, Alkohol mit 1Std Einwirkdauer
- Kontrolltiere I: Parenterale Sensibilisierung mit NIP-OA, anschließend HGG intragastral, Alkohol mit 1Std Einwirkdauer
- Kontrolltiere II: Parenterale Sensibilisierung mit NIP-OA, anschließend HGG intragastral, Alkohol mit 1/2 Std Einwirkdauer
- Kontrolltiere III: Keine Sensibilisierung, NIP-OA intragastral, Alkohol mit 1 Std Einwirkdauer
- Kontrolltiere IV: Keine Sensibilisierung, HGG intragastral, Alkohol mit 1 Std Einwirkdauer
- Kontrolltiere V: Keine Sensibilisierung, nur Alkohol mit 1 Std Einwirkdauer
- Kontrolltiere VI: Keinerlei Behandlung

| Gruppe                                         | V I         | V II      | K I         | K II      | K III     | K IV      | K V       | K VI |
|------------------------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|
| Anzahl der Tiere                               | 6           | 6         | 6           | 6         | 6         | 6         | 6         | 4    |
| Parenterale Sensibilisierung mit NIP-OA        | +           | +         | +           | +         | -         | -         | -         | -    |
| Intragastraler Stimulus mit NIP-OA             | +           | +         | -           | -         | +         | -         | -         | -    |
| Intragastraler Stimulus mit HGG                | -           | -         | +           | +         | -         | +         | -         | -    |
| Äthanol 100% 1ml                               | +           | +         | +           | +         | +         | +         | +         | -    |
| Tötung der Tiere nach Applikation des Alkohols | nach 1/2Std | nach 1Std | nach 1/2Std | nach 1Std | nach 1Std | nach 1Std | nach 1Std | /    |

Tabelle 1: Versuchsanordnung

## 4. Histologische Untersuchungsmethoden

### 4.1. Lichtmikroskopie

Die aufgespannten Mägen wurden 24 Std in Bouin-Lösung fixiert, anschließend jeweils 2 etwa 5 mm breite Streifen aus der ganzen Breite des Magens entnommen (s.Abb.1), routinemässig in aufsteigender Alkoholreihe entwässert und in Parablast eingebettet. Diese Entnahme erfolgte bei allen Organpräparaten grundsätzlich aus den in Abb. 1 angegebenen Wandabschnitten, um bei der nachfolgenden histologischen Untersuchung identische Schleimhautbereiche vergleichen zu können.

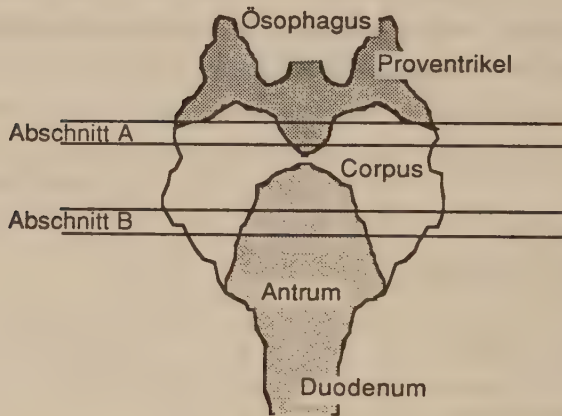


Abb.1: Entnahmestellen der Organproben (Abschnitt A und B) aus der Magen-schleimhaut für die histologischen Untersuchungen

Die Parablast Blöcke wurden in einer Dicke von 7  $\mu$ m geschnitten, wobei pro Block 3 Schnittserien jeweils im Abstand von 1 mm angefertigt wurden (s.Abb.2).

Die Schnitte wurden routinemässig mit Hämalaun-Eosin (H.E.), Alzian Blau /

Periodic-acid-Schiff-reaktion (PAS), der Massonschen Trichromfärbung nach Goldner und der Färbemethode nach Giemsa gefärbt und mit Eukitt eingedeckt. Präparation und Einbettung des Gewebes für Semidünnschnitte erfolgte in der bei der Darstellung der elektronenmikroskopischen Präparation beschriebenen Weise (s.Kap.3.2.).

Die Semidünnschnitte (ca 1  $\mu\text{m}$  dick) wurden mit einem Ultramikrotom (LKB Ultratom Typ 4801A) angefertigt und mit Methyleneblau gefärbt. (Methyleneblaulösung: 1 g Methyleneblau, 1 g Dinatriumtetraborat, 40 g Saccharose in 100 ml Aqua bidest., 1- 9 Tropfen Formol 35%).

Alle lichthistologischen Präparate wurden mit einem Dialux 20 Fotomikroskop (Leitz) ausgewertet und z. T. fotografisch dokumentiert.

#### 4.2. Lektin histochemie

Für die Lektin histochemie wurden 14 verschiedene Fluorescein-iso-thio-cyanat (FITC) gekoppelte Lektine verwendet (Proteinkonz.: 1mg/ml, E. Y. Laboraties/San Mateo). Sie wurden jeweils mit Phosphatpuffer (PBS, Behringwerke, Verdünnung 1: 20 mit A. dest., pH: 6,8) 1 : 10 verdünnt und bei  $-20^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt.

Zusätzlich zu den für die Lichthistologie gewonnenen Schnitten wurden von jedem Tier 14 Serienschnitte aus Organabschnitt B (Abb. 1) entnommen. Diese wurden routinemäßig entparaffiniert und 2 x für je 10 min in PBS gewaschen. Nach Trocknung wurden die Schnitte 1/2 Std lang mit etwa 100  $\mu\text{l}$  des jeweiligen Lektins inkubiert. Anschließend wurden sie mit PBS abgespült, nochmals 2 x je 10 min in PBS gewaschen, kurz mit A. dest abgespült und zum Trocknen aufgestellt. Die Auswertung erfolgte unter UV Licht mit einem Dialux 20 Fotomikroskop (Leitz), teilweise wurden die Schnitte auch fotografisch dokumentiert.

Bewertet wurde die Intensität der Fluoreszenz in den Zellen der gastraln Mukosa. Die Intensität wurde in einen Bewertungsmaßstab von - bis +++ eingeteilt und die Ergebnisse für jedes Tier in einer Tabelle festgehalten. Aus diesen Ergebnissen wurde für jede Gruppe ein Mittelwert gebildet und ebenfalls in einer Tabelle dokumentiert.

Folgende Lektine wurden verwendet:

Glukose / Mannose Gruppe

|       |                |                                            |
|-------|----------------|--------------------------------------------|
| Con A | Concanavalin A | $\alpha$ Man. > $\alpha$ D Glc. > Glc.NAc. |
|-------|----------------|--------------------------------------------|

N-Acetylglucosamin Gruppe

|       |                             |                                                                                                     |
|-------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GS 2  | Griffonia simplicifolia 2   | $\alpha$ und $\beta$ Glc.NAc.                                                                       |
| UEA 1 | Ulex europaeus agglutinin 1 | L-Fuc. $\alpha$ 1,2 Gal. $\beta$ 1,4 Glc.NAc. ><br>Glc. NAc. ( $\beta$ 1,4 Glc.NAc.) <sub>1-3</sub> |
| WGA   | Triticum vulgare            | Glc.NAc.( $\beta$ 1,4 Glc.NAc.) <sub>1-2</sub> ><br>$\beta$ Glc.NAc. > Neu.5 Ac.                    |

N-Acetylgalaktosamin Gruppe

|       |                              |                                                                |
|-------|------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| BPA   | Bauhinia purpurea agglutinin | $\alpha$ und $\beta$ D Gal.NAc. > $\alpha$ und $\beta$ D Gal.  |
| DBA   | Dolichos biflorus agglutinin | Gal.NAc. $\alpha$ 1,3 Gal.NAc. ><br>$\alpha$ Gal.NAc.          |
| GS 1  | Griffonia simplicifolia 1    | $\alpha$ D Gal.                                                |
| HPA   | Helix pomatia agglutinin     | Gal.NAc. $\alpha$ 1,3 Gal.NAc. ><br>$\alpha$ Gal.NAc.          |
| MPA   | Maclura pomifera agglutinin  | $\alpha$ Gal.NAc. > $\alpha$ Gal.                              |
| PNA   | Arachis hypogaea agglutinin  | Gal. $\beta$ 1,3 Gal.NAc. > $\alpha$ und $\beta$ Gal.          |
| RCA 1 | Ricinus communis agglutinin  | $\beta$ Gal. > $\alpha$ Gal. > Gal.NAc.                        |
| RCA 2 | Ricinus communis toxin       | $\beta$ Gal. > $\alpha$ Gal. > Gal.NAc.                        |
| SBA   | Glycine max agglutinin       | $\alpha$ und $\beta$ D Gal. NAc. > $\alpha$ und $\beta$ D Gal. |

L - Fucose Gruppe

### 4.3. Elektronenmikroskopie

Die für die Elektronenmikroskopie bestimmten Proben aus Corpus und Antrum wurden für 3 Stunden in 6%iger Glutaraldehyd Lösung (GAH: 0,15 M Natriumcacodylatpuffer, pH 7,3) fixiert, auf eine Kantenlänge von etwa 1 mm geschnitten und anschließend für 24 Std in Waschlösung gelegt. Die Kontrastierung erfolgte in 1%iger Osmiumtetroxidlösung für 3 Std bei 4°C.

Die Proben wurden über eine aufsteigende Acetonreihe entwässert und in Araldit eingebettet. Die Polymerisation erfolgte für 24 Std bei 35°C und für weitere 48 Std bei 45°C.

Die Ultradünnschnitte wurden mit einem LKB Ultratom (Typ 4801A) hergestellt und mit einem elektronisch gesteuerten Ultrastainer (Fa. LKB) mit 2%igem Uranylacetat und Bleicitrat nach Reynolds nachkontrastiert. Die Auswertung der Schnitte erfolgte mit einem Elmiskop 101 (Fa. Siemens) bei Vergrößerungen zwischen 5000 und 12000 fach.

## **5. Auswertung**

### 5.1. Makroskopische Beurteilungen

Die gastrale Schleimhaut sämtlicher Versuchs- und Kontrolltiere wurde auf einem Diafilm dokumentiert und in einem Diabetrachter ausgewertet. Möglicherweise auftretende, oftmals streifenförmige Veränderungen, wurden mit einem Lineal gemessen (in mm) und anschließend durch den fotografischen Vergrößerungsfaktor 4 dividiert.

Im Corpus ventriculi wurde die Länge der jeweiligen Veränderungen eines jeden Tieres addiert. Aus den Gesamtlängen wurde jeweils ein Bewertungsmaßstab (Score) pro Tier zur Korrektur von Extremwerten ermittelt. Dieser Score enthielt die Gradation 0-3 und wurde nach der Formel  $S_L = (L/10)^{0,5}$  ermittelt (Score/Länge =  $S_L$  s.Tab.2). Diese Formel ergab sich aus der Einteilung von 0-3 und

aus der Tatsache, daß hier Längen (Läsionslängen) auf einer Fläche (Oberfläche der Magenschleimhaut) beurteilt wurden.

Die Verteilung der Läsionen wurde nach Länge und Verlauf in einem Schema festgehalten und tabellarisch dokumentiert, um sie im histologischen Präparat gegebenenfalls identifizieren zu können ( Abb.2).

|                |      |     |       |     |       |     |     |
|----------------|------|-----|-------|-----|-------|-----|-----|
| L (mm)         | -2,5 | -10 | -22,5 | -40 | -62,5 | -90 | >90 |
| S <sub>L</sub> | 0    | 0-1 | 1     | 1-2 | 2     | 2-3 | 3   |

Tab. 2: Längenscore-Einteilung (L (mm) = Länge in Millimeter, S<sub>L</sub> = Längenscore)

Im Antrum waren die Läsionen sehr diffus , z. T. auch von dicken Schleimauflagerungen bedeckt. Daher konnte hier keine Beurteilung vorgenommen werden.

## 5.2. Morphometrische Untersuchungen an histologischen Schnittpräparaten

### 5.2.1. Subjektiver Läsionsindex der Schleimhaut :

Die Schnitte wurden im Mikroskop bei 10x10 facher Vergrößerung durchgemustert. Dabei waren Veränderungen der Schleimhaut erkennbar, die unterschiedlich große Bereiche der Lamina epithelialis und Lamina propria mucosae erfaßten. Je nach Lage (oberflächlich oder tief) und nach ihrer flächenhaften Ausdehnung wurden diese Veränderungen in einen Bewertungsmaßstab (Score) von 0-3 eingeteilt.

Oberflächliche Veränderungen der Tunica mucosa:

Bewertungsmaßstab 0 = von der Norm nicht abweichende Befunde, teilweise vermehrte Zelldesquamation und stark gefüllte Gefäße in der Lamina propria

Bewertungsmaßstab 1 = Veränderungen bis zu einer Breite von 200  $\mu\text{m}$

Bewertungsmaßstab 2 = Veränderungen bis zu einer Breite von 400  $\mu\text{m}$

Bewertungsmaßstab 3 = Veränderungen breiter als 400  $\mu\text{m}$ .

Tiefe Veränderungen der Tunica mucosa:

Bewertungsmaßstab 0 = von der Norm nicht abweichende Befunde, teilweise vermehrte Zeldesquamation und stark gefüllte Gefäße in der Lamina propria

Bewertungsmaßstab 1 = flächenhafte Veränderungen bis 400  $\mu\text{m}^2$

Bewertungsmaßstab 2 = flächenhafte Veränderungen bis 800  $\mu\text{m}^2$

Bewertungsmaßstab 3 = flächenhafte Veränderungen größer als 800  $\mu\text{m}^2$ .

Die oberflächlichen Veränderungen betrafen die Lamina epithelialis mucosae und konnten die Foveolae gastricae miteinbeziehen. Ihre Breite wurde jeweils mit Hilfe eines graduierten Meßokulars bestimmt. Bei den tiefen Veränderungen, die die Drüsenschläuche der Lamina propria miteinbezogen, wurde die Fläche aus der gemessenen Breite und der jeweiligen Tiefe der Läsion berechnet.

Die Auswertung der Schleimhaut erfolgte für Corpus und Antrum getrennt. Der Score der Tunica mucosa wurde addiert und durch die Länge der Schnitte aus der Corpus- bzw. Antrumschleimhaut geteilt. Dazu wurde zuvor die tatsächliche Länge eines jeden einzelnen Schnittes durch elektronische Bildauswertung (MOP/AM 101, Fa Kontron) bestimmt. Dabei erfolgte die Messung entlang der Schleimhautfalten, die Länge des Gesamtpräparates blieb unberücksichtigt. Das Ergebnis wurde aus Gründen der tabellarischen Übersichtlichkeit mit 100 multipliziert.

## 5.2.2. Elektronische Bildanalyse der Schleimhaut

Die histologischen Schnitte wurden bei 10 mal 4,6 facher Vergrößerung durchgemustert. Zur elektronischen Bildanalyse gelangten nur die tiefen Läsionen, deren flächenhafte Ausdehnung dann mit Hilfe der quantitativen Bildauswertung

nach dem Prinzip der Flächenintegration ausgemessen wurden. Die Fläche aller in einem Schnitt enthaltenen Läsionen wurde getrennt nach Corpus und Antrum addiert und die jeweilige Summe durch die Gesamtlänge von Corpus bzw. Antrumschleimhaut des Schnittes geteilt.

Aus den 2 Schleimhautabschnitten A und B wurde aus jeder der 3 Schnittserien jeweils der 1. Schnitt ausgewertet. Aus diesen 6 Schnitten wurde aus den elektronisch ermittelten Flächenwerten ein Mittelwert getrennt für Antrum und Corpus (Antrumschleimhaut war nur in den 3 Schnitten aus Abschnitt B vorhanden) gebildet. Dieser ergab den Läsionsindex der Schleimhaut eines Tieres.

Aus dem Mittelwert der Läsionsindices / Tier wurde der Läsionsindex jeweils einer Gruppe gebildet.

### 5.3. Volumenberechnungen der Schleimhautläsionen

Die Berechnung der Volumina erfolgte durch Kombination der Ergebnisse der makroskopischen Schleimhautbeurteilung (Kap. 5.1.) und der histologisch ausgemessenen Flächen (Kap. 5.2.2.). Die tatsächliche Volumenbestimmung sämtlicher Läsionen muß - bedingt durch unregelmäßige Verteilung und unterschiedliche Längen der Läsionen - unvollständig bleiben (Abb.2). Demzufolge konnten die Volumina in diesem Beispiel nur bei Läsion 2 und 3 bewertet werden, Läsion 1 und 4 blieben außerhalb der Bewertung. Aus den Flächenmessungen ein und derselben Läsion in den verschiedenen Schnitten wurde ein Mittelwert gebildet und dieser mit der Länge des Defektes multipliziert. Die so errechneten Volumina der Einzelläsionen eines Tieres wurden addiert. Für die Volumenbestimmung konnten folgende Fälle nicht berücksichtigt werden: Erstens Läsionen deren Fläche nur an einer Stelle gemessen werden konnte, zweitens Läsionen, die den makroskopisch erkennbaren Defekten nicht sicher zugeordnet werden konnten und drittens punktförmige oder diffuse Läsionen.

Auch bei der Volumenberechnung wurde ein Bewertungsmaßstab (Score) von 0 bis 3 aufgestellt. Dieser Score wurde nach der Formel  $S_V = (L/100)^{0,5}$  ermittelt (Score/Volumen =  $S_V$  Tab.3). Diese Formel ergab sich aus der Einteilung von 0-3

und aus der Tatsache, daß hier linienförmige Gebilde auf einer Fläche (Oberfläche der Magenschleimhaut) beurteilt wurden.

| V (mm <sup>3</sup> ) | -25 | -100 | -225 | -400 | -625 | -900 | >900 |
|----------------------|-----|------|------|------|------|------|------|
| S <sub>V</sub>       | 0   | 0-1  | 1    | 1-2  | 2    | 2-3  | 3    |

Tab.3: Volumenscore-Einteilung für die Bewertung der Schleimhautläsionen (V (mm<sup>3</sup>) = Volumen in Kubikmillimeter, S<sub>V</sub> = Volumenscore)

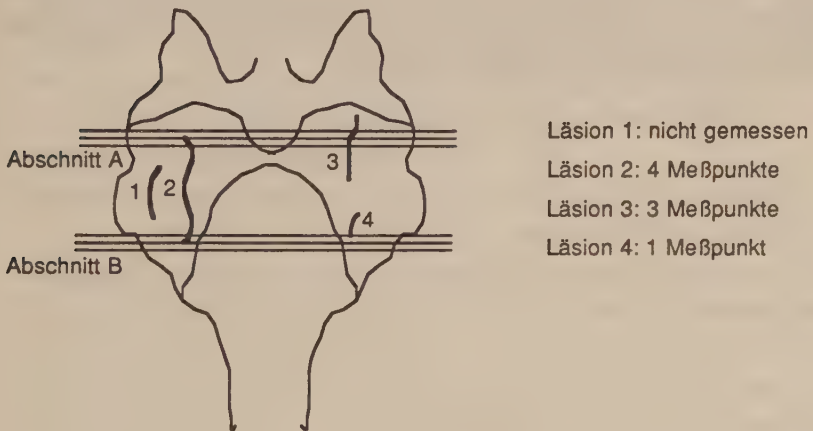


Abb. 2: Entnahmestellen der histologischen Schnitte innerhalb der Organabschnitte A und B und schematische Darstellung möglicher Verteilungen der Läsionen.

#### 5.4. Elektronische Bildanalyse der Schleimschicht

Die Beurteilung der Schleimschicht wurde mit Hilfe der elektronischen Bildanalyse (IBAS, Fa. Kontron) anhand PAS/Alzian Blau gefärbter Schnitte durchgeführt. Diese wurden bei 10 mal 10 facher Vergrößerung beurteilt, an zufällig ausgewählten Stellen - getrennt nach Corpus und Antrum - fotografisch dokumentiert.

Schleimhautläsionen gelangten nicht zur Auswertung. Das Prinzip dieser Meßmethode besteht in der Erfassung und Auswertung unterschiedlicher Grauwertdichten. In den vorliegenden histologischen Schnittpräparaten aus den beiden Drüsenzonen von Corpus und Antrum heben sich die durch selektive Schleimfärbung erfassten Schleimhautzonen in ihrem Grauwert deutlich von den nicht angefärbten Gebieten ab. Aus den elektronisch ermittelten Flächenwerten wurde für die einzelnen Organabschnitte Corpus und Antrum/Tier der Mittelwert errechnet.

Es wurden 2 Messungen durchgeführt, zum einen wurde die gesamte Abbildung elektronisch ausgewertet, zum anderen wurde die oberste Schleimschicht abgedeckt, um nur die Menge des in den Foveolae gastricae und in den Epithelzellen enthaltenen Schleimes zu erfassen.

## IV. ERGEBNISSE

### 1. Makroskopische Beurteilungen der gastralen Schleimhaut

Bei den unbehandelten Kontrolltieren (Gruppe VI) ist die gastrale Schleimhaut glatt, glänzend und zeigt keinerlei von der Norm abweichende Befunde. Bei allen anderen Gruppen (Versuchsgruppe I und II, Kontrollgruppe I-V) sieht man im Corpus streifenförmige Veränderungen, die sich in ihrer Ausbreitung innerhalb und zwischen den Gruppen unterscheiden. Diese sind charakterisiert durch scharf abgegrenzte, dunkelbraun - rote Hämorrhagien, die fast immer längs, manchmal auch schräg, nie jedoch quer zur Längsachse des Magens verlaufen. Oft liegen sie entlang der Grenze zur Antrumschleimhaut, manchmal sind auch punktförmige Defekte vorhanden. Die Länge dieser Läsionen variiert zwischen 0,25 und 15 mm, die Breite von 0,25 bis 2,5 mm. Fast immer sind die Erosionen auf den Schleimhautfalten lokalisiert (Abb. 3 und 4).

In ihrem Erscheinungsbild unterscheiden sich diese Läsionen zwischen den Gruppen nicht, jedoch durch ihr zahlenmäßig unterschiedliches Auftreten. Dabei weisen die Versuchstiere (V I und II) weniger Defekte auf als die Kontrollen (K I-V). Außerdem zeigen die Tiere, die nach 1/2 Std Einwirkzeit des Alkohols getötet wurden, mehr Läsionen als die Tiere mit einer 1 stündigen Einwirkzeit. Die gastrale Schleimhaut nichtsensibilisierter Kontrolltiere (K III-V, alle nach einer 1 stündigen Einwirkdauer des Alkohols getötet) zeigt stärkere Veränderungen als bei sensibilisierten Tieren, die nach 1 Std getötet wurden (K II). Vor allem die Schleimhaut von Tieren der Kontrollgruppe III, die ohne eine vorherige Sensibilisierung NIP-OA intragastral appliziert erhielten, fällt durch ihre extrem stark ausgeprägten Läsionen auf. Die innere Magenoberfläche von Tieren der Gruppe K V (der Gruppe, die ausschließlich Alkohol erhalten hatte) zeigt differierende Defekte als bei den anderen Tieren beobachtet. Diese sind bevorzugt punktförmig, teilweise auch großflächig. Eine Messung der Länge der Läsionen konnte daher nicht vorgenommen werden.



Abb. 3: Aufsicht auf die Magenschleimhaut eines Tieres der Gruppe V II (Vergr. x2)



Abb. 4: Aufsicht auf die Magenschleimhaut eines Tieres der Gruppe K I (Vergr. x2)

Im Antrum dominieren diffuse Rötungen, die undeutlich abgegrenzt und heller als die im Corpus sind, es gibt keine deutlichen Streifen oder Punkte. Sehr häufig sind die Defekte von einer dicken Schleimschicht bedeckt und daher schlecht sichtbar. Aus diesem Grund können aus dem Erscheinungsbild im Antrum auch keine Schlüsse über das unterschiedliche Auftreten von Läsionen zwischen den Gruppen gezogen werden.

Im Proventrikel sind keine Läsionen nachweisbar.

## **2. Lichtmikroskopische Untersuchungen an der gastralen Schleimhaut**

### 2.1. Untersuchungen an der Fundusdrüsen Schleimhaut

#### 2.1.1. Schleimhautstruktur unbehandelter Kontrolltiere (Gruppe K VI)

In der Lamina epithelialis mucosae sind die oberflächlichen Epithelzellen, der Foveolae gastricae und der Oberfläche der Magenschleimhaut hochprismatisch. Ihr apikaler Teil ist dicht mit Schleimgranula gefüllt, diese erscheinen mit der PAS/Alzian Blau Färbung blau/violett (Abb.5 und 6).

Die Drüenschläuche der Lamina propria sind eng, im Halsbereich und Mittelstück treten Nebenzellen auf, in denen sich ebenfalls deutliche Schleimgranula erkennen lassen. Diese sind jedoch größer und weniger zahlreich als in den Epithelzellen. Die Belegzellen sind fast rund, ihr Zytoplasma erscheint feingranuliert. Dieses färbt sich ebenso wie das der schleimsezernierenden Zellen mit Eosin hellrot.

Am Drüsengrund befinden sich zum größten Teil Hauptzellen, ihr Zytoplasma reagiert mit basischen Farbstoffen, nach Giemsa Färbung erscheint es blau und mit H.E. dunkelviolett. Zwischen den beschriebenen Zellen befinden sich einzelt lymphoide Zellen (Abb. 5).

Die Drüenschläuche der Lamina propria sind in Bindegewebe eingebettet, das außer Bindegewebszellen Kapillaren, Nervenfasern sowie einige Granulo- und Lymphozyten enthält.

Die Lamina muscularis mucosae besteht aus glatten, spindelförmigen Muskelzellen, einigen Kapillaren und Nervenfasern.

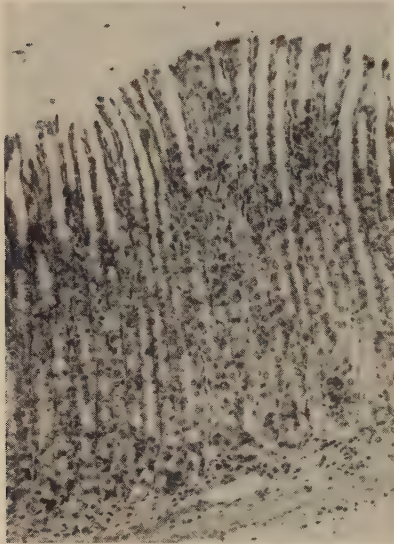


Abb. 5: Übersichtsaufnahme über ein histologisches Schnittpräparat aus dem Corpus ventriculi eines unbehandelten Kontrolltieres (K VI) (Vergr. 10 x 10).

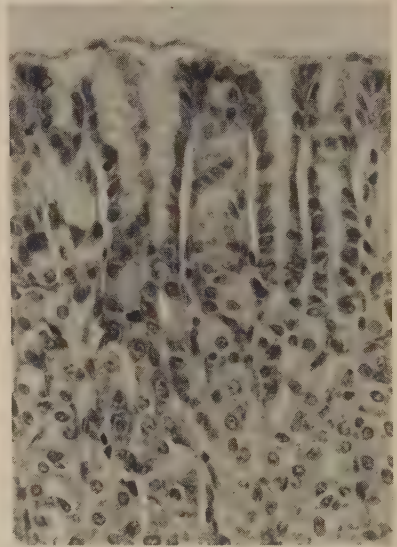


Abb. 6: Ausschnittvergrößerung aus Abb. 5 (Vergr. 25 x 10).

2.1.2. Schleimhautstruktur bei Tieren nach intragastraler Applikation von Alkohol (Gruppe V I und II und Gruppe K I mit V)

a) Qualitative Strukturveränderungen:

Bei allen Gruppen treten alkoholbedingte Veränderungen der Lamina epithelialis mucosae und der Lamina propria auf (Abb. 7, 8 und 9).

In der Lamina epithelialis sind die Epithelzellen der Foveolae gastricae und an der Oberfläche der gastralen Schleimhaut nekrotisch (Abb. 7), die Lamina propria z. T. ohne Epithelbedeckung, teilweise auch nur von flachen, isoprismatischen Zellen bedeckt. Darüber befindet sich eine Schicht, die außer Schleim auch Zelldetritus (nekrotische, desquamierte Zellen und Zell- sowie Kerntrümmern), Fibrin, Erythrozyten, einige Lymphozyten und Granulozyten enthält.

In manchen Abschnitten sind die Foveolae gastricae vollständig abgehoben.

Auswirkung des Alkohols auf die Lamina propria mucosae: Hierbei sind vor allem die Zellen der Drüsenschläuche betroffen, wobei Zellnekrosen unterschiedlich weit in die Tiefe reichen. Oftmals treten Läsionen zumeist von keilförmiger Ausdehnung auf. Diese erfassen häufig eine ganze Schleimhautfalte (Abb. 9). Sie beziehen oft die Mittelstücke der Drüsenschläuche mit ein, die Drüsenendstücke erreichen sie aber selten.

Auch das Bindegewebe der Lamina propria ist teilweise in Mitleidenschaft gezogen, auffallend sind v. a. die Gefäßveränderungen (Abb. 8). Die Gefäße sind oft prall gefüllt, häufig sind freie Erythrozyten nachweisbar. Meist erscheinen diese dann auch an der Oberfläche der Magenschleimhaut. Diese Gefäßveränderungen zeigen sich bevorzugt in nekrotisch veränderten Schleimhautarealen, können dort aber auch fehlen und/oder separat von diesen auftreten. Dabei sind Kapillaren an der Epitheloberfläche wie in der Tiefe der Drüsenschleimhaut gleichermaßen betroffen. Stellenweise ist auch das Bindegewebe in die Zellnekrose miteinbezogen, sodaß die ursprüngliche Organisation der Drüsenschläuche kaum noch zu erkennen ist.

Qualitativ sind die Läsionen sowohl in der Lamina epithelialis als auch in der Lamina propria mucosae bei allen Gruppen gleich.

Die Lamina muscularis mucosae wird von den Läsionen in keinem Fall erreicht, sie zeigt auch keinerlei Veränderungen.

b) Quantitative Strukturveränderungen:

Die Läsionen der Lamina epithelialis mucosae sind bei fast allen Gruppen auch zahlenmäßig gleich. Eine Ausnahme bildet Kontrollgruppe III, die intragastral ausschließlich Alkohol erhalten hatte. Bei ihr treten erheblich mehr Defekte auf als bei den anderen Gruppen beobachtet.

Bei den Versuchstieren (V I und V II) bleiben die Erosionen in der Lamina propria seltener als bei den Kontrolltieren (K I-V). Ein weiterer Unterschied zeigt sich auch bei den Ratten, die 1/2 Std nach Applikation des Alkohols getötet wurden (V I und K I) gegenüber denjenigen Tieren, bei denen der Alkohol 1 Std lang intragastral einwirken konnte (V II und K II-V). Dabei hatten die Tiere, die nach 1/2 Std getötet wurden, grundsätzlich mehr Läsionen als die länger behandelten. Die Versuchstiere der Gruppe V I zeigen aber nach 1/2 Std immer noch weniger Defekte als die bei Kontrolltieren der Gruppen K II - V nach 1 Std beobachteten Veränderungen.

Ebenso treten quantitative Veränderungen an den Gefäßwänden auf. Diese sind auffällig vermehrt in der gastralen Schleimhaut von Kontrolltieren nachweisbar, während entsprechende Gefäßwanddeformationen bei den Versuchstieren weniger häufig auftreten. Am ausgeprägtesten sind diese bei Tieren der Gruppe K V nach alleiniger Alkoholapplikation.

---

Abb. 7: Epitheldesquamation in der Fundusdrüsen Schleimhaut eines Versuchstieres der Gruppe V I (Vergr. 25 x 10)

Abb.8: Nekrose der Foveolae mit Gefäßkongestion in der Fundusdrüsen Schleimhaut von einem Tier der Gruppe K IV (Vergr. 15 x 10)

Abb.9: Nekrose einer Schleimhautfalte mit Einbeziehung der Drüenschläuche bei einem nichtsensibilisierten Kontrolltier der Gruppe K III (Vergr. 8 x 10)

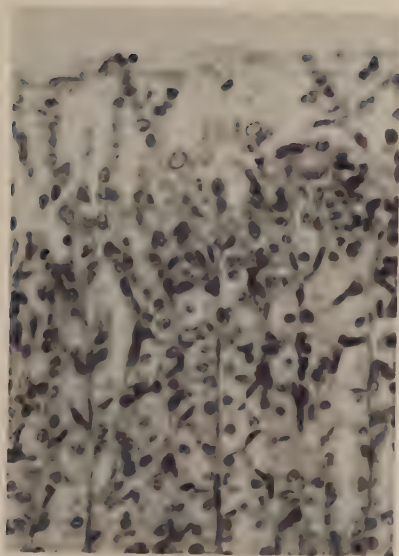


Abb. 7

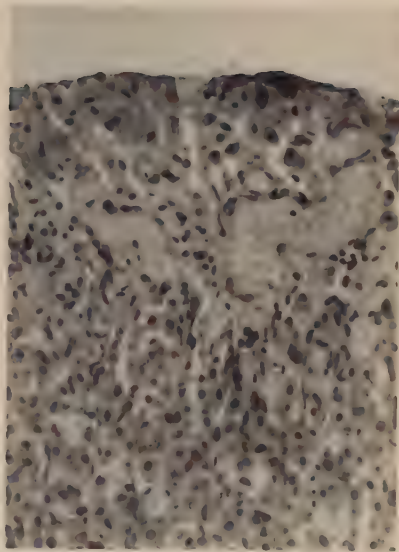


Abb. 8

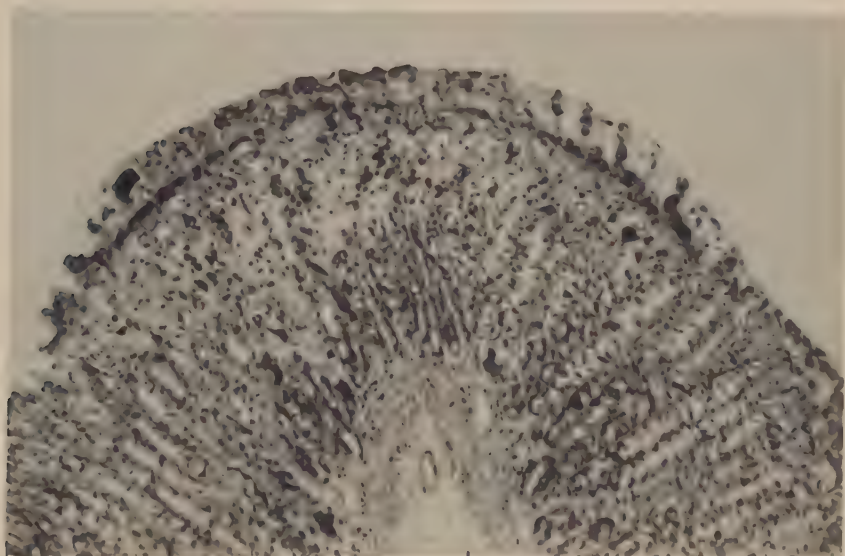


Abb. 9

## 2.2. Untersuchungen an der Schleimhaut des Antrum pylori

### 2.2.1. Struktur unbehandelter Kontrolltiere (Gruppe K VI)

Die Höhe der Drüschleimhaut im Antrum ist geringer als im Corpus, wobei der Anteil der Foveolae an der Gesamthöhe ( $\frac{2}{3}$  -  $\frac{3}{4}$  der Gesamthöhe) erheblich größer ist als in der Tunica mucosa des Corpus ventriculi. Sie erscheinen auch weiter als dort und werden von iso- bis hochprismatischen Zellen, die Schleimgranula enthalten, ausgekleidet. Zwischen diesen Epithelzellen treten einzelne lymphoide Zellen auf.

Die Drüschläuche der Lamina propria mucosae sind eng und geknäuelt, sie bestehen aus isoprismatischen Zellen, in denen ebenfalls Schleimgranula zu erkennen sind. Außerdem besitzen die Drüschläuche im Antrum eine große Zahl endokriner Zellen sowie vereinzelt Belegzellen (Abb. 10 und 11).

Daneben treten in der Lamina propria mucosae noch Bindegewebszellen, Kapillaren, Nervenfasern sowie Granulo- und Lymphozyten auf.



Abb. 10

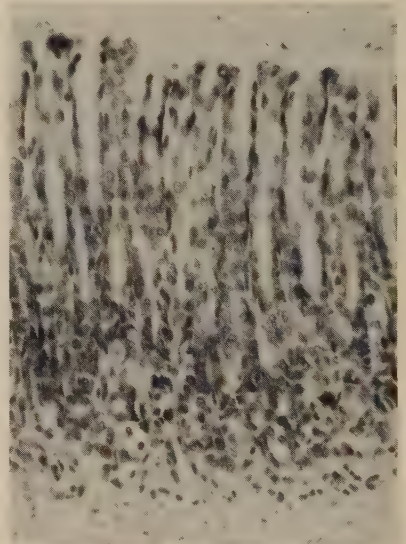


Abb. 11

### 2.2.2. Schleimhautstruktur bei Tieren nach intragastraler Applikation von Alkohol (Gruppe V I und II und K I mit V)

#### a) Qualitative Strukturveränderungen:

Die Veränderungen der Lamina epithelialis mucosae ähneln den Veränderungen in der Fundusdrüenschleimhaut. Die Epithelzellen der Foveolae sind nekrotisch, die Lamina propria größtenteils unbedeckt. Sehr häufig werden die Foveolae gastricae in toto abgehoben, dadurch erscheint die Drüenschleimhaut stellenweise sehr flach. Die oberflächlichen Schichten bestehen bevorzugt aus Zelldetritus, Fibrin und Schleim. Diese sind häufig dicker als im Corpus beobachtet, manchmal treten auch vereinzelt Ansammlungen nekrotischen Materials auf der Lamina epithelialis auf. Durch die fehlende Epithelabdeckung erscheint das Antrum stellenweise regelrecht "ausgefranst" (Abb. 12, 14).

Veränderungen der Lamina propria mucosae: Im Antrum treten generell häufiger tiefe Läsionen auf als im Corpus. Diese reichen auch tiefer in die Drüenschläuche hinein, stellenweise sogar bis an die Lamina muscularis mucosae, ohne sie aber zu durchbrechen (Abb. 15). Die Läsionen zeigen hier nur selten Keilform (nur bei kleineren Defekten), sie sind jedoch häufig relativ breit. Oft werden alle Zellen der Lamina epithelialis mucosae von nekrotischen Arealen erfaßt, sodaß die oberflächlichen Teile der Lamina propria als freie Bindegewebsspangen ins Lumen ragen (Abb. 14).

Das Bindegewebe der Lamina propria ist ebenfalls oftmals von nekrotischen Veränderungen erfaßt. Die Lamina muscularis ist dann nur noch von einer undifferenzierbaren, nekrotischen "Masse" bedeckt, oder erscheint - wenn auch selten - unbedeckt. Die Gefäßveränderungen im Antrum (Abb. 13) entsprechen denen im Corpus, die relativ dünnen Bindegewebsspangen sind manchmal durch die prall gefüllten Kapillaren erweitert (Abb. 14).

---

Abb. 10: Übersichtsaufnahme aus der Schleimhaut des Antrum ventriculi eines unbehandelten Kontrolltieres der Gruppe K VI (Vergr. 10 x 10).

Abb. 11: Ausschnittvergrößerung aus Abb. 10 (Vergr. 20 x 10).

Die alkoholbedingten Veränderungen treten auch hier sowohl in der Lamina epithelialis als auch in der Lamina propria mucosae bei allen Gruppen, die diesen intragastral erhalten hatten, in gleicher Qualität auf.

Auch hier zeigte die Lamina muscularis mucosae keinerlei Veränderungen.

b) Quantitative Strukturveränderungen:

Die Läsionen der Lamina epithelialis sind zahlenmäßig auch im Antrum bei allen Gruppen gleich, eine Ausnahme bildet nur die Kontrollgruppe K V, die geringere Defekte aufweist.

Die Läsionen der Lamina propria differieren ebenso wie im Corpus durch ihr zahlenmäßig unterschiedliches Auftreten. Die Versuchstiere der Gruppen V I und II haben weniger Läsionen als die Kontrolltiere der Gruppen K I-IV, K V zeigt auch in der Tiefe weniger Defekte. Zeitlich gesehen ist der Unterschied viel kleiner als im Corpus, d.h. die Tiere, die nach einer halben Stunde getötet wurden unterscheiden sich kaum von denjenigen, die erst 1 Stunde nach der Applikation des Alkohols getötet wurden (V I und V II unterschieden sich kaum voneinander, ebenso wie die Tiere aus K I gegenüber K II-IV nur geringfügig mehr Läsionen haben).

---

Abb. 12 : Epitheldesquamation und Nekrose der Foveolae in der Antrumschleimhaut eines Tieres der Gruppe K II (Vergr. 25 x 10).

Abb. 13: Nekrose des Oberflächenepithels und Gefäßveränderungen in der Antrumschleimhaut eines Tieres der Gruppe K I (Vergr. 25 x 10).

Abb. 14: Nekrose der Drüsenschläuche, durch Gefäße erweiterte Bindegewebspangen in der Antrumschleimhaut eines Tieres der Gruppe K III (Vergr. 25 x 10).

Abb. 15: Nekrose der Schleimhaut bis auf die Lamina muscularis mucosae im Antrum eines Tieres der Gruppe K III (Vergr. 25 x 10).

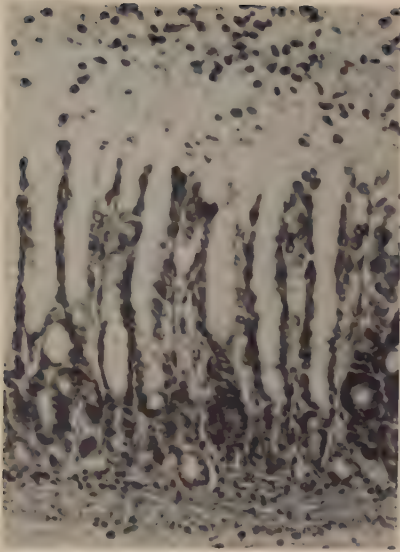


Abb. 12

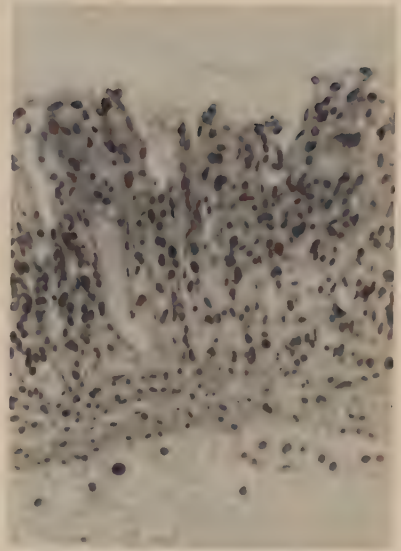


Abb. 13



Abb. 14

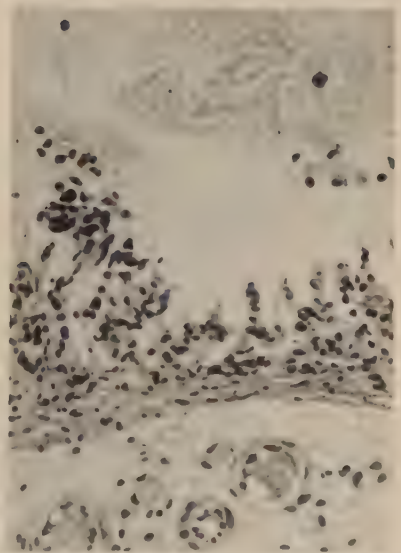


Abb. 15

## 2.3. Untersuchungen an der Schleimschicht

### 2.3.1. Untersuchungen an der Schleimschicht unbehandelter Kontrolltiere (Gruppe K VI)

Die Schleimschicht färbt sich mit der PAS/Alzian Blau Färbung violett bzw. blau an. Sie bildet eine dünne, aber weitgehend geschlossene Schicht auf der Oberfläche der Lamina epithelialis mucosae. Außer dem Schleim enthält diese Schicht noch desquamierter Zellen, Zellkerne und Granulozyten. Die Foveolae gastricae sind ebenfalls mit Schleim gefüllt.

Im Antrum nimmt diese Schicht an Dicke zu, außerdem ändert sich die Qualität der sezernierten Schleimsubstanzen. Sie färben sich dort vorwiegend violett an. Diese Färbung spricht für eine Reaktion von neutralen Mukopolysacchariden mit dem Schiff'schen Reagenz (Abb. 17). Im Gegensatz dazu überwiegen im Corpus die sauren Mukopolysaccharide, die sich mit Alzian Blau anfärben (Abb. 16).

---

Abb. 16: Schleimschicht im Corpus ventriculi eines unbehandelten Kontrolltieres der Gruppe K VI (Vergr. 20 x 10).

Abb. 17: Schleimschicht im Antrum ventriculi eines unbehandelten Kontrolltieres der Gruppe K VI (Vergr. 20 x 10).

Abb. 18: Fehlende Schleimschicht über einem Nekrosegebiet im Corpus ventriculi bei einem Tier aus Gruppe K IV (Vergr. 25 x 10).

Abb. 19: Schleimschicht über einer Erosion im Antrum ventriculi bei einem Tier aus Gruppe K I (Vergr. 25 x 10).



Abb. 16

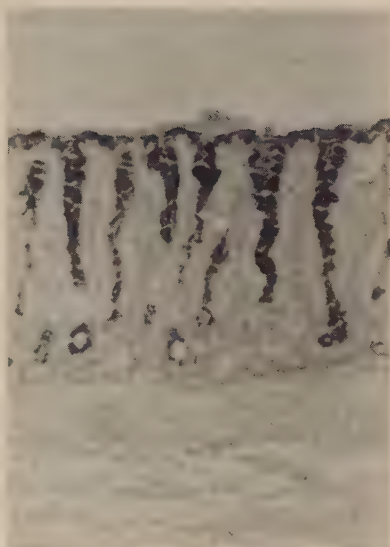


Abb. 17

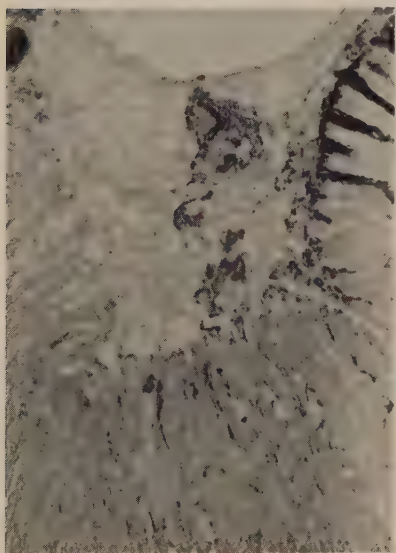


Abb. 18

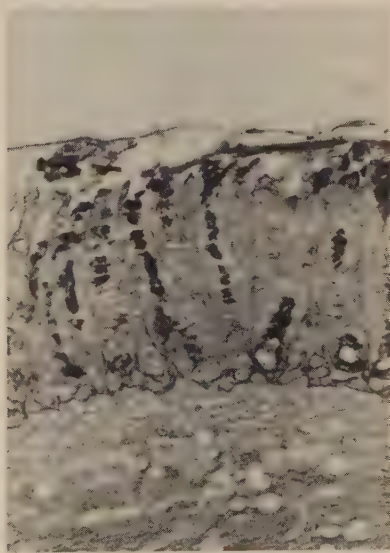


Abb. 19

### 2.3.2. Untersuchung der Schleimschicht bei den Tieren nach intragastraler Applikation von Alkohol (Gruppe V I und II und Gruppe K I mit V)

Die Dicke der Schleimschicht variiert sehr stark, das Färbeverhalten des Schleimes verändert sich jedoch nicht. Über den oberflächlichen Läsionen - und teilweise auch bei tiefen Erosionen - befindet sich eine dicke Schicht, die viel zelliges Material und Fibrin enthält (s. Kap. 2.1.). Sie erscheint deshalb bei der H.E. Färbung dicker als bei der selektiven Schleimfärbung. Über den Defekten, die sehr weit in die Drüsenschläuche hineinreichen und die darüberliegenden Zellen zerstört sind, fehlt die Schleimschicht völlig (Abb. 18 und 19).

Die Dicke der Schleimschicht ist zwischen den Gruppen sehr unterschiedlich, sie ist bei den Versuchstieren (V I und II) deutlich ausgeprägter als bei den Kontrollen (K I-V). Am wenigsten Schleim weist Gruppe K V auf. Im Antrum nimmt die Dicke der Schleimschicht grundsätzlich zu, sie verhält sich zwischen den Gruppen aber genauso wie im Corpus, d.h. die Versuchstiere weisen deutlich mehr Schleim auf als die entsprechenden Wandabschnitte der Kontrollen. Auch ein zeitlicher Unterschied ist vorhanden: V I hat nach 1/2 Std Verweildauer des Alkohols weniger Schleim als nach 1 stündiger Alkoholapplikation bei Tieren der Versuchsgruppe V II. Ähnliches Verhalten kann auch bei den Kontrolltieren beobachtet werden: Kontrollgruppe K I hat nach 1/2 Stunde weniger Schleim als die Tiere der anderen Kontrollgruppen K I-V nach 1 Stunde.

### 3. Untersuchung der Lektinbindung an der gastralen Schleimhaut

Innerhalb einer einzelnen Versuchs- oder Kontrollgruppe ist die Intensität der Fluoreszenz bei den angefärbten Zellen fast übereinstimmend, die Bewertung der Einzeltiere differiert höchstens um 1/2 Punkt.

In Nekrosegebieten kann keine Auswertung vorgenommen werden, da die zerstörten Zellen eine starke Eigenfluoreszenz aufweisen. Überlagert wird sie von freien, ebenfalls intensiv fluoreszierenden Erythrozyten. Der Schleim in diesen Arealen hingegen wird nicht angefärbt.

Auch zwischen den Gruppen sind die Unterschiede relativ gering, sie werden nur

aufgeführt, wenn sie wenigstens bei mehreren Lektinen gleichartig auftreten.

Die nichtbehandelten Kontrolltiere (Gruppe K VI) zeigen insgesamt eine schwächere Fluoreszenz als alle anderen Gruppen (Versuchs- und Kontrolltiere). Besonders deutlich wird dies bei der Färbung mit folgenden Lektinen: HPA, MPA, RCA 1 + 2, SBA und UEA 1 (Tab. 4a). Dabei zeigen fast alle Zellen der gastraln Schleimhaut eine schwächere Fluoreszenz.

Beim Vergleich der Versuchstiere V I und V II mit den sensibilisierten Kontrolltieren K I und K II (Abb. 20, 21 und 22), erscheinen die Nebenzellen bei den Versuchstieren insgesamt deutlicher positiv, die Epithelzellen nur bei V I gegenüber K I stärker angefärbt. Die Parietalzellen sind bei den Versuchstieren etwas stärker, die Hauptzellen sind gleich. Letztere zeigen bei allen Gruppen überhaupt nur bei 2 Lektinen (Con A und WGA) eine sehr schwache Fluoreszenz. Der Schleim im Corpus ist bei den Versuchstieren deutlicher positiv als bei den Kontrolltieren.

Auch im Antrum ist der Schleim bei den Versuchstieren stärker angefärbt als bei den Kontrollen. Die Epithelzellen der Foveolae sind jeweils bei den Versuchstieren geringfügig intensiver, die Drüsenschläuche hingegen schwächer als bei den Kontrolltieren.

Vergleicht man die Gruppen mit unterschiedlicher Einwirkdauer des Alkohols, zeigen sich die Epithelzellen bei den Tieren mit 1 stündiger Alkoholapplikation (V II, K II) stärker angefärbt als nach 1/2 Stunde (V I, K I). Die Nebenzellen und die Parietalzellen unterscheiden sich kaum.

Im Antrum färben sich die Epithelzellen der Foveolae stärker an, bei den Versuchstieren nimmt auch der Schleim nach 1 Std zu, bei den Kontrolltieren nimmt er etwas ab. Die Drüsenschläuche fluoreszieren jeweils nach 1/2 Std stärker.

Mit den Versuchsbedingungen ändert sich möglicherweise auch die Qualität der sezernierten Schleimsubstanzen, da sich die Bindung einzelner Lektine an die Zellen der Tunica mucosa ändert. Bei Versuchsgruppe V II ist die Fluoreszenz von HPA beispielsweise stärker als bei V I.

Zusammenfassend kann gesagt werden: 1. Die Nebenzellen und der Schleim im

Corpus färben sich bei den Versuchstieren stärker an als bei den Kontrolltieren. 2. Im Antrum fluoreszieren die Epithelzellen der Versuchstiere stärker als bei Tieren der Gruppen K I und K II, der Unterschied ist jedoch geringer. 3. Die Intensität der Epithelzellen und des Schleimes im Corpus bleiben mit der Zeit fast gleich. 4. Die Parietalzellen färben sich bei den Versuchstieren stärker an als bei den Kontrolltieren. 5. Im Antrum ist die Fluoreszenz in den Epithelzellen der Foveolae insgesamt nach 1 Stunde stärker, der Schleim nimmt auch hier an Intensität nur bei den Versuchstieren mit der Zeit zu, nicht aber bei den Kontrolltieren. 6. Die Qualität der sezernierten Schleimsubstanzen ändert sich mit unterschiedlichen Versuchsbedingungen.

Auch wenn die tatsächlichen Unterschiede zwischen den Gruppen jeweils nur gering sind, kann aus diesen Ergebnissen doch eine Tendenz erkannt werden: eine deutlichere Fluoreszenz der schleimproduzierenden Zellen bei den Versuchstieren.

| Gewebe<br>Lektine | Corpus |      |      |     |      | Antrum |      |      |
|-------------------|--------|------|------|-----|------|--------|------|------|
|                   | EZ     | NZ   | PZ   | HZ  | SF   | EZ     | DS   | SA   |
| BPA               | -      | +    | -/+  | -   | -    | -      | -    | -/+  |
| Con A             | ++     | ++   | +/++ | -   | ++   | +/++   | +/++ | ++   |
| DBA               | -      | -/+  | -    | -   | -    | ++     | ++   | ++   |
| GS 1              | -      | +/++ | +    | -   | -    | ++     | ++   | +/++ |
| GS 2              | -      | +/++ | -    | -   | +    | -/+    | -/+  | +    |
| HPA               | -/+    | ++   | -    | -   | +    | +/++   | -    | -    |
| MPA               | -      | +/++ | +    | -   | +    | -      | -    | +    |
| PNA               | -      | ++   | -    | -   | -    | -      | -    | -    |
| RCA 1             | -/+    | +/++ | +    | -   | +    | +      | -    | +    |
| RCA 2             | -      | +/++ | -    | -   | -    | +      | +/++ | +    |
| SBA               | +      | +/++ | -    | -   | +/++ | ++     | -    | ++   |
| UEA 1             | +      | +/++ | +    | -   | +    | +      | -    | +    |
| UEA 2             | -      | -    | -    | -   | -    | -      | -    | -    |
| WGA               | ++     | ++   | +    | -/+ | +++  | ++     | +/++ | +++  |

Tab. 4a: Ergebnisse der Lektinbindung an Zellen der gastralen Schleimhaut bei unbehandelten Kontrolltieren (Gruppe K VI), (EZ = Epithelzellen an der Oberfläche und in den Foveolae, NZ = Nebenzellen, PZ = Parietalzellen, HZ = Hauptzellen, SF = Schleimsubstanzen in der Fundusdrüsen Schleimhaut, DS = Drüsen-schläuche, SA = Schleimsubstanzen in der Antrumschleimhaut, Abkürzung der Lektine s. Material und Methode)

| Gewebe<br>Lektine | Corpus |     |      |     |        | Antrum |      |        |
|-------------------|--------|-----|------|-----|--------|--------|------|--------|
|                   | EZ     | NZ  | PZ   | HZ  | SF     | EZ     | DS   | SA     |
| BPA               | -      | ++  | +    | -   | -/+    | -/+    | -    | -/+    |
| Con A             | ++     | ++  | +/++ | -/+ | +/++   | +/++   | +/++ | +/++   |
| DBA               | -      | +   | -/+  | -   | +/++   | ++     | -    | +/++   |
| GS 1              | -      | +   | +    | -   | +/++   | +/++   | -    | +/++   |
| GS 2              | -/+    | ++  | -    | -   | +      | -/+    | ++   | +      |
| HPA               | -/+    | ++  | -    | -   | +      | +      | ++   | +      |
| MPA               | -/+    | ++  | -    | -   | +      | +      | -    | +      |
| PNA               | -      | ++  | -    | -   | -/+    | -      | -    | -/+    |
| RCA 1             | +      | ++  | +/++ | -   | +/++   | +      | +    | +/++   |
| RCA 2             | +      | ++  | +/++ | -   | +/++   | +      | +    | +/++   |
| SBA               | +/++   | ++  | -/+  | -   | ++/+++ | ++     | -    | ++/+++ |
| UEA 1             | +/++   | ++  | -/+  | -   | ++     | +/++   | -    | ++     |
| UEA 2             | -      | -/+ | -    | -   | -      | -      | -    | -      |
| WGA               | ++/+++ | +++ | ++   | -/+ | +++    | ++     | ++   | +++    |

Tab. 4b: Ergebnisse der Lektinbindung an Zellen der gastralen Schleimhaut bei Versuchstieren nach 1/2 stündiger Alkoholeinwirkung (Gruppe V I), (EZ = Epithelzellen an der Oberfläche und in den Foveolae, NZ = Nebenzellen, PZ = Parietalzellen, HZ = Hauptzellen, SF = Schleimsubstanzen in der Fundusdrüsenschleimhaut, DS = Drüsenschläuche, SA = Schleimsubstanzen in der Antrumschleimhaut, Abkürzung der Lektine s. Material und Methode)

| Gewebe<br>Lektine | Corpus |        |        |     |      | Antrum |      |      |
|-------------------|--------|--------|--------|-----|------|--------|------|------|
|                   | EZ     | NZ     | PZ     | HZ  | SF   | EZ     | DS   | SA   |
| BPA               | -      | ++     | +      | -   | -/+  | -/+    | -    | -    |
| Con A             | +/++   | ++     | +      | -/+ | +/++ | +/++   | +/++ | ++   |
| DBA               | -      | -/+    | -      | -   | -    | ++     | -    | ++   |
| GS 1              | -      | +/++   | +/++   | -   | -    | ++     | -    | ++   |
| GS 2              | -/+    | ++     | -      | -   | +    | -/+    | +/++ | +    |
| HPA               | +      | ++     | -      | -   | ++   | ++     | ++   | +/++ |
| MPA               | -/+    | ++     | -      | -   | +    | +      | -    | +    |
| PNA               | -      | ++/+++ | -      | -   | -/+  | -      | -    | -    |
| RCA 1             | +      | ++     | +/++   | -   | +/++ | +      | +    | +/++ |
| RCA 2             | +      | ++     | ++     | -   | ++   | +      | -/+  | +/++ |
| SBA               | +/++   | ++     | -/+    | -   | +/++ | ++     | -    | ++   |
| UEA 1             | +/++   | ++     | -      | -   | ++   | ++     | -    | ++   |
| UEA 2             | -      | -/+    | -      | -   | -    | -      | -    | -    |
| WGA               | ++     | ++/+++ | ++/+++ | -/+ | +++  | ++     | ++   | +++  |

Tab. 4c: Ergebnisse der Lektinbindung an Zellen der gastralen Schleimhaut bei Versuchstieren nach 1 stündiger Alkoholeinwirkung (Gruppe V II), (EZ = Epithelzellen an der Oberfläche und in den Foveolae, NZ = Nebenzellen, PZ = Parietalzellen, HZ = Hauptzellen, SF = Schleimsubstanzen in der Fundusdrüenschleimhaut, DS = Drüenschläuche, SA = Schleimsubstanzen in der Antrumschleimhaut, Abkürzung der Lektine s. Material und Methode)

| Gewebe<br>Lektine | Corpus |      |      |     |      | Antrum |      |        |
|-------------------|--------|------|------|-----|------|--------|------|--------|
|                   | EZ     | NZ   | PZ   | HZ  | SF   | EZ     | DS   | SA     |
| BPA               | -      | ++   | +    | -   | -/+  | -/+    | -    | -      |
| Con A             | +/++   | ++   | +/++ | -/+ | +/++ | ++     | +    | ++     |
| DBA               | -      | -    | -    | -   | -    | ++     | -    | ++     |
| GS 1              | -      | +/++ | +/++ | -   | -    | +      | -    | ++     |
| GS 2              | -      | ++   |      | -   | -/+  | -/+    | ++   | +      |
| HPA               | +      | ++   | -    | -   | +/++ | +      | ++   | +      |
| MPA               | -/+    | ++   | -    | -   | -/+  | +      | -    | +      |
| PNA               | -      | ++   | -    | -   | -    | -      | -    | -      |
| RCA 1             | -/+    | ++   | -    | -   | +/++ | +      | +/++ | +/++   |
| RCA 2             | +      | ++   | +/++ | -   | +/++ | +/++   | +    | +/++   |
| SBA               | +      | ++   | +/++ | -   | ++   | +/++   | +    | +/++   |
| UEA 1             | +      | +/++ | -    | -   | ++   | +/++   | -/+  | ++     |
| UEA 2             | -      | -/+  | -    | -   | -    | -      | -    | -      |
| WGA               | ++     | ++   | ++   | -/+ | +++  | ++     | ++   | ++/+++ |

Tab. 4d: Ergebnisse der Lektinbindung an Zellen der gastralen Schleimhaut bei sensibilisierten Kontrolltieren nach 1/2 stündiger Alkoholeinwirkung (Gruppe K I), (EZ = Epithelzellen an der Oberfläche und in den Foveolae, NZ = Nebenzellen, PZ = Parietalzellen, HZ = Hauptzellen, SF = Schleimsubstanzen in der Fundusdrüenschleimhaut, DS = Drüenschläuche, SA = Schleimsubstanzen in der Antrumschleimhaut, Abkürzung der Lektine s. Material und Methode)

| Gewebe<br>Lektine | Corpus |        |      |     |      | Antrum |      |      |
|-------------------|--------|--------|------|-----|------|--------|------|------|
|                   | EZ     | NZ     | PZ   | HZ  | SF   | EZ     | DS   | SA   |
| BPA               | -      | +/++   | -/+  | -   | -/+  | -      | -    | -    |
| Con A             | ++     | ++     | +/++ | -/+ | +    | ++     | +/++ | ++   |
| DBA               | -      | -/+    | -    | -   | -    | ++     | -    | ++   |
| GS 1              | -      | +/++   | +    | -   | -    | +/++   | -    | +/++ |
| GS 2              | -/+    | ++     | -    | -   | +    | -/+    | +/++ | +    |
| HPA               | -/+    | ++     | -    | -   | +/++ | +/++   | +/++ | +    |
| MPA               | -/+    | ++     | -    | -   | +    | +      | +    | -/+  |
| PNA               | -      | ++     | -    | -   | -/+  | -      | -    | -    |
| RCA 1             | +      | ++     | +/++ | -   | +/++ | +/++   | +    | +/++ |
| RCA 2             | +      | ++     | +/++ | -   | +/++ | +      | +/++ | +/++ |
| SBA               | +/++   | ++     | -/+  | -   | +/++ | ++     | -    | ++   |
| UEA 1             | +/++   | ++     | -/+  | -   | +/++ | +/++   | -/+  | +/++ |
| UEA 2             | -      | -/+    | -    | -   | -    | -      | -    | -    |
| WGA               | ++     | ++/+++ | ++   | -/+ | +++  | ++     | ++   | +++  |

Tab. 4e: Ergebnisse der Lektinbindung an Zellen der gastralen Schleimhaut bei sensibilisierten Kontrolltieren nach 1 stündiger Alkoholeinwirkung (Gruppe K II), (EZ = Epithelzellen an der Oberfläche und in den Foveolae, NZ = Nebenzellen, PZ = Parietalzellen, HZ = Hauptzellen, SF = Schleimsubstanzen in der Fundusdrüsen Schleimhaut, DS = Drüsenschläuche, SA = Schleimsubstanzen in der Antrumschleimhaut, Abkürzung der Lektine s. Material und Methode).



Abb. 20a



Abb. 20b

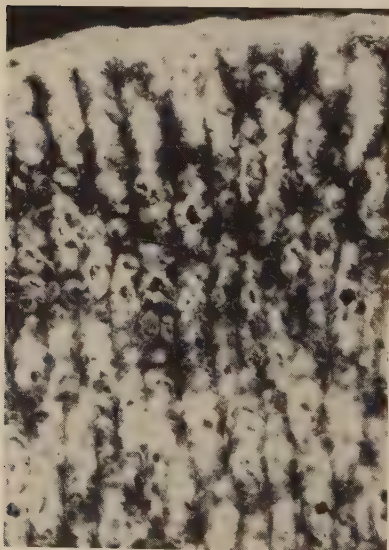


Abb. 21a



Abb. 21b



Abb. 22a



Abb. 22b

---

Abb. 20a: Bindung von UEA 1 an die Zellen der Corpusschleimhaut bei einem Versuchstier aus Gruppe V I (Vergr. 25 x10).

Abb. 20b: Bindung von UEA 1 an die Zellen der Corpusschleimhaut bei einem Kontrolltier aus Gruppe K I (Vergr. 25 x10).

Abb. 21a: Bindung von SBA an die Zellen der Corpusschleimhaut bei einem Versuchstier aus Gruppe V I (Vergr. 25 x10).

Abb. 21b: Bindung von SBA an die Zellen der Corpusschleimhaut bei einem Kontrolltier aus Gruppe K I (Vergr. 25 x10).

Abb. 22a: Bindung von PNA an die Zellen der Corpusschleimhaut bei einem Versuchstier aus Gruppe V II (Vergr. 25 x10).

Abb. 22b: Bindung von PNA an die Zellen der Corpusschleimhaut bei einem Kontrolltier aus Gruppe K II (Vergr. 25 x10).

#### **4. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der gastralen Schleimhaut**

##### 4.1. Ultrastruktur exkretorischer Zellen unbehandelter Kontrolltiere (Gruppe K VI)

Die Belegzellen im Corpus sind vorwiegend im Mittel- und Halsstück der Drüsen-schläuche lokalisiert, sie sind oval - pyramidenförmig. Ihr apikales Plasmalemm ist dicht mit kurzen Mikrovilli besetzt. Die lateralen Oberflächenmembranen verlaufen relativ geradlinig, sie sind durch Zonulae adherentes- und occludentes und Desmosomen mit Nachbarzellen verbunden. An der Zellbasis liegt außen eine kontinuierliche, schmale Basalmembran an, die häufig eingefaltet erscheint.

Der Kern der Belegzelle ist rund bis ellipsoid und meistens zentral gelegen. Die äußere Kernmembran ist mit Ribosomen besetzt. Das endoplasmatische Retikulum setzt sich aus einer großen Zahl enger Schläuche mit z. T. kolbigen Auftreibungen zusammen. Diese sog. Tubulovesikel sind im gesamten Zytoplasma gleichmäßig verteilt. Sie sind vom glatten Typ. Einige wenige Belegzellen lassen intrazelluläre Sekretkapillaren erkennen. Diese sind mit Mikrovilli ausgekleidet und liegen in enger Nachbarschaft zu den Tubulovesikeln. Die Belegzellen schließen eine große Anzahl Mitochondrien ein. Diese Organellen sind rund oder länglich und besitzen sehr dicht gestellte Cristae. Diese Leisten sind meist parallel. Außer diesen Organellen treten im Zytoplasma der Belegzellen noch freie Ribosomen und Polysomen auf.

Die Hauptzellen sind vor allem im Drüsengrund der Fundusschleimhaut gelegen, sie sind von pyramidenförmiger Gestalt. Das apikale Plasmalemm ist mit Mikrovilli besetzt, die jedoch spärlicher und kürzer sind als die der Belegzelle. Die lateralen Oberflächenmembranen sind geradlinig und stehen mit benachbarten Zellen über Zonulae adherentes- und occludentes in Verbindung.

Der Kern ist vorwiegend kugelförmig oder oval und liegt basal. Der Kernspalt steht mit dem rauen ER in Verbindung. Der Golgi - Apparat ist ausgeprägt entwickelt, er besteht aus Vesikeln, die abgeflacht bis rund erscheinen. Eine Zelle schließt oft mehrere Golgi - Felder ein. Auch das raue ER ist deutlich ausgebildet und vor

allem im basalen Teil der Zelle sowie lateral des Kerns lokalisiert. Es besteht hauptsächlich aus flachen Zisternen, zum geringeren Teil auch aus Tubuli und ist dicht mit Ribosomen besetzt. Die Mitochondrien sind länglich und zahlenmäßig erheblich weniger als in den Belegzellen, ihre Cristae sind weniger dicht angeordnet.

Vor allem im apikalen Teil der Zelle befindet sich eine große Anzahl von Granula, von unterschiedlicher Größe und Dichte. Sie liegen eng aneinander und verschmelzen teilweise. Inhaltsstoffe werden durch Exozytose im apikalen Teil der Zelloberfläche in das Drüsenlumen abgegeben.

Die Nebenzellen entsprechen in Struktur und Funktion den schleimproduzierenden Zellen der Drüenschläuchen des Antrums. Im Corpus sind sie vorwiegend im Mittelstück der Drüenschläuche lokalisiert. Sie sind isoprismatisch, die apikale Zelloberfläche besitzt spärliche, kurze Mikrovilli. Die basalen und lateralen Plasmalemmata verlaufen geradlinig, im apikalen Teil der Zelle sind manchmal fingerförmige Verzahnungen zu Nachbarzellen, ("interdigitations") nachweisbar.

Der Kern liegt basal, sein Umriß ist unregelmäßig, er nimmt einen großen Teil der Zelle ein. Das Karyoplasma ist elektronenoptisch relativ dicht. Der Golgi - Apparat kann aus Lamellen, Vakuolen oder kleinen Vesikeln bestehen. In seiner Nähe befinden sich oft runde Vesikel. Das ER ist nicht so deutlich entwickelt wie bei den Hauptzellen, aber ebenfalls vom rauhen Typ. Es ist im gesamten Zytoplasma verteilt, vornehmlich gehäuft in basalen oder paranukleären Abschnitten. Seine Lamellen stehen meist parallel zum Kern. Die Mitochondrien sind rund oder stabförmig, ihre Cristae können unregelmäßig angeordnet sein.

Im Zytoplasma der Nebenzelle sind Sekretgranula vorhanden, die zum großen Teil apikal, aber auch neben dem Kern lokalisiert sind. Sie sind oval bis rund, manchmal aber auch unregelmäßig. Ihr Inhalt ist feingranuliert und elektronenoptisch hell. Das Zytoplasma enthält außer den beschriebenen Organellen noch relativ viele freie Ribosomen.

Die Epithelzellen befinden sich an der Oberfläche der Magenschleimhaut, in den Foveolae gastricae und im Drüsenhalsbereich. Sie nehmen je nach ihrer Lokalisation eine unterschiedliche Form an. An der Oberfläche sind sie hochprismatisch und werden in den Foveolae niedriger und breiter. Das apikale Plasmalemm besitzt wenig kurze Mikrovilli, die hauptsächlich lateral angeordnet sind. Die lateralen Zellgrenzen besitzen ausgeprägte fingerförmige Verzahnungen ("interdigitations"), sie treten mit den Nachbarzellen über Zonulae adherentes-, occludentes und Desmosomen in Kontakt. Zwischen diesen Zellausläufern benachbarter Zellen sind oft relativ große Spalträume sichtbar. Das basale Plasmalemm verläuft gewellt.

Der Kern liegt basal, seine Form ist bei den oberflächlichen Zellen oval in der Längsachse der Zelle, bei den Zellen in den Foveolae und den Drüsenhälsen ist er eher rundlich, oft aber auch unregelmäßig. Der Golgi - Apparat besteht aus Lamellen, abgeflachten Sacculi und vielen kleinen Granula oder Vesikeln. Das ER ist weniger deutlich und vom rauen Typ. Es besteht aus flachen Zisternen und ist ähnlich angeordnet wie in den Nebenzellen. Die Mitochondrien sind spärlich, sie können rund oder länglich sein. Die Sekretgranula befinden sich im apikalen Teil der Zelle, sie füllen dort fast das gesamte Zytoplasma aus und wölben zuweilen die Zelloberfläche in das Lumen vor. Sie sind relativ unterschiedlich in ihrer Größe und können zusammenfließen. Der Inhalt der Granula ist oftmals biphasisch mit einem dichteren Kern (Abb. 26).

Das Zytoplasma der Epithelzellen enthält zahlreiche freie Ribosomen und wirkt dadurch elektronenoptisch relativ dicht.

#### 4.2. Ultrastruktur exkretorischer Zellen sensibilisierter Kontrolltiere (Gruppe K I und II)

Die Belegzellen sensibilisierter Kontrolltiere zeigen grundsätzlich die gleiche Struktur wie bei unbehandelten Kontrolltieren. Ihre Organellen sind gleichmäßig im Zytoplasma verteilt, die Mitochondrien nehmen im Schnittbild fast die Hälfte des Zytoplasmas ein. Zwischen diesen Organellen befinden sich dichtgepackte Tubulovesikel von unterschiedlicher Größe und Form (rund - länglich). Intra-

zelluläre Canaliculi sind selten ausgeprägt, nur vereinzelt stehen sie offen in Verbindung zum Lumen. Die Belegzellen von Tieren, die 1/2 Std nach Applikation des Alkohols getötet worden waren entsprechen strukturell denen nach 1 stündiger Alkoholapplikation (Abb. 25).

Die Hauptzellen unterscheiden sich morphologisch ebenfalls nur geringfügig von denen unbehandelter Kontrolltiere. Das ER ist deutlich ausgeprägt, Sekretionsgranula füllen den apikalen Teil der Zelle aus. Die Größe dieser Granula und ihre Anzahl bleiben bei Tieren, die nach 1/2 Std und den Tieren, die nach 1 Std getötet wurden, weitgehend unverändert (Abb. 25). Bei 2 Tieren der Gruppe, die nach 1/2 Std getötet worden war, sind allerdings auffällige Unterschiede zu den anderen Kontrolltieren sichtbar. Die Schläuche des ER sind bei diesen beiden Tieren unregelmäßig erweitert, nur wenige Sekretgranula liegen im apikalen Teil der Zelle, diese sind kleiner als bei den anderen Tieren. Bei einigen Zellen ist eine Kernpyknose sichtbar.

Auch die Nebenzellen unterscheiden sich kaum von denen der unbehandelten Kontrolltiere, die Sekretgranula sind jedoch im Durchschnitt insgesamt kleiner und weniger. Mit der Zeit ändert sich deren Anzahl, nicht deren Größe. 1 Std nach der Alkoholapplikation sind weniger Granula in den Zellen vorhanden als nach 1/2 Std.

Die Epithelzellen verhalten sich im Prinzip genauso wie die Nebenzellen, auch bei ihnen nimmt die Granulagröße- und -anzahl im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren ab. Die Anzahl der Granula ist auch hier nach 1 Std geringer als nach 1/2 Std, während sich deren Größe mit der Zeit nicht verändert (Abb. 27).

#### 4.3. Ultrastruktur exkretorischer Zellen von Versuchstieren (Gruppe V I und II)

Die Belegzellen zeigen deutliche Unterschiede zu den unbehandelten, aber auch zu den sensibilisierten Kontrolltieren. Das apikale Plasmalemm trägt einen sehr dichten Besatz mit Mikrovilli. Besonders ausgeprägt erscheint der Differenzierungsgrad der sekretorischen Canaliculi. Auch deren Oberfläche ist mit Mikrovilli besetzt, häufig öffnen sie sich ins Lumen der Drüenschläuche. Tubulovesikel sind dagegen weniger vorhanden. Die Mitochondrien erscheinen durch die Vermehrung und Vergrößerung der intrazellulären Canaliculi dicht zusammengedrängt. Offene Sekretkapillaren sind nach 1 Std Alkoholapplikation auffallend häufiger als nach 1/2 Std (Abb. 23).

Die Hauptzellen zeigen ebenfalls Unterschiede zu den Kontrolltieren. Das Zytoplasma dieser Zellen schließt eine hohe Zahl dicht gelagerter Sekretionsgranula ein. Das ER ist deutlich ausgeprägt, ebenso die Golgi - Felder, von denen stets mehrere vorhanden sind. Die Sekretionsgranula nehmen nach Größe und Anzahl von 1/2 auf 1 Std zu (Abb. 24).

Bei den Nebenzellen ist die Größe der Schleimgranula sehr unterschiedlich, es sind sowohl relativ große wie auch sehr kleine vorhanden. Die Zellen sind dabei dichter als bei Kontrolltieren. Weder die Granulagröße noch deren Anzahl ändern sich in der Zeit von 1/2 auf 1 Std nach Alkoholapplikation, auffallend ist jedoch die extreme Zunahme der Exocytose von Schleimgranula in das Lumen der Drüenschläuche bei den Tieren, die 1/2 Std nach Alkoholapplikation getötet worden waren.

Die Epithelzellen reagieren auch hier ähnlich wie die Nebenzellen, die Größe der Granula ist sehr unterschiedlich. Insgesamt verändern sich jedoch weder Granulagröße noch deren Anzahl mit der Zeit. Auch diese Zellen wirken dichter im Vergleich zu unbehandelten und sensibilisierten Kontrolltieren (Abb. 28 und 29).

Zusammengefaßt zeigen die morphologischen Untersuchungen an den exokrinen Zellen der gastralen Schleimhaut bei den mit Alkohol behandelten Tieren gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren eine Sekretionssteigerung schleimproduzierender Zellen. Diese ist bei den Versuchstieren noch stärker ausgeprägt als bei den sensibilisierten Kontrolltieren. Bei ihnen scheinen auch die Haupt- und Belegzellen stärker zu sezernieren. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren nimmt die Sekretion bei den Versuchstieren auch 1 Std nach Applikation des Alkohols nicht ab.

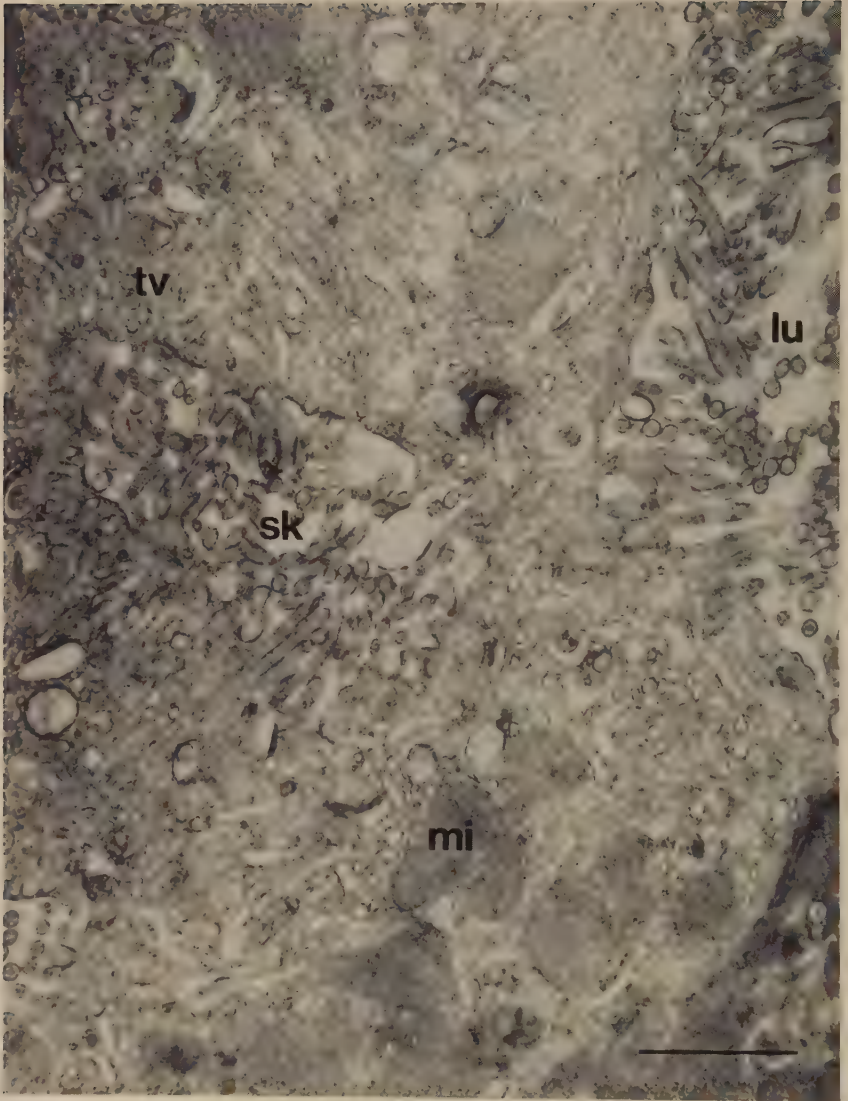


Abb. 23 : Sezernierende Belegzelle aus der Corpusschleimhaut eines Versuchstieres der Gruppe V II mit intrazellulären Sekretkapillaren.



Abb. 24 : Hauptzelle mit Pepsinogengranula aus der Corpusschleimhaut eines Versuchstieres aus Gruppe V I.

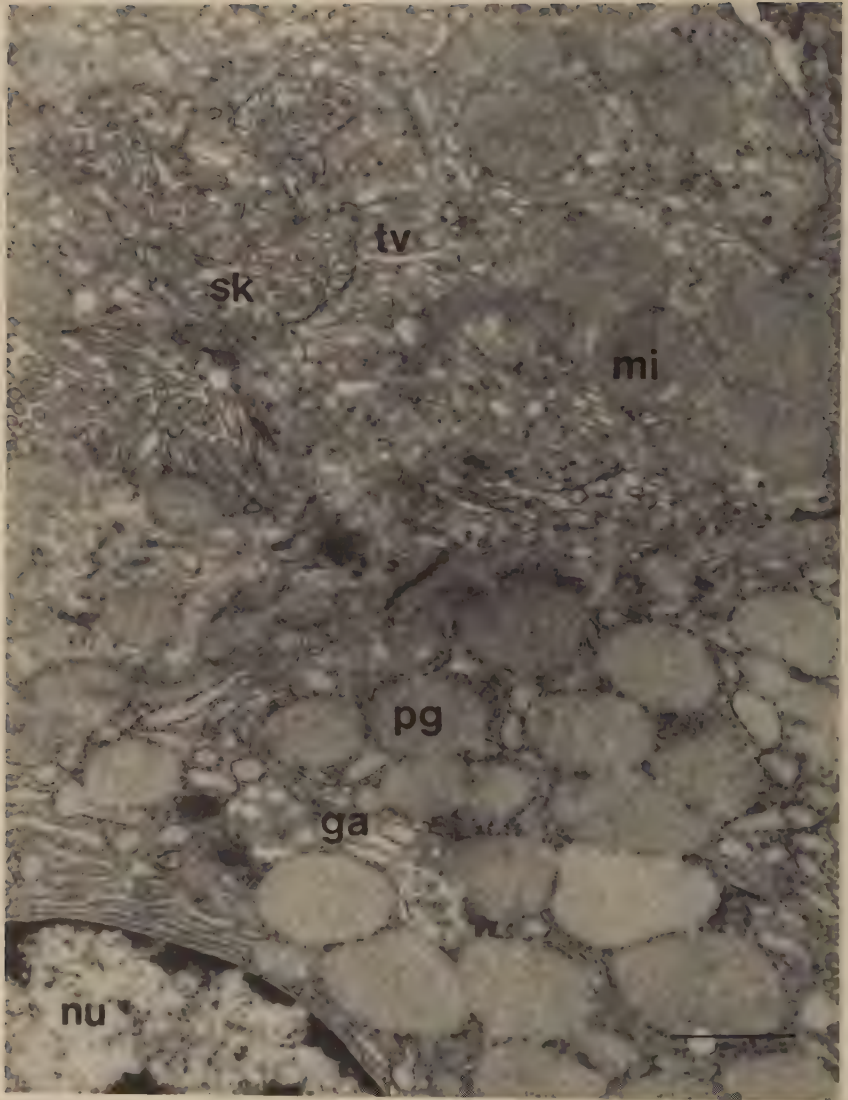


Abb. 25 : Haupt- und Belegzelle aus der Corpuschleimhaut eines sensibilisierten Kontrolltieres aus Gruppe K II.

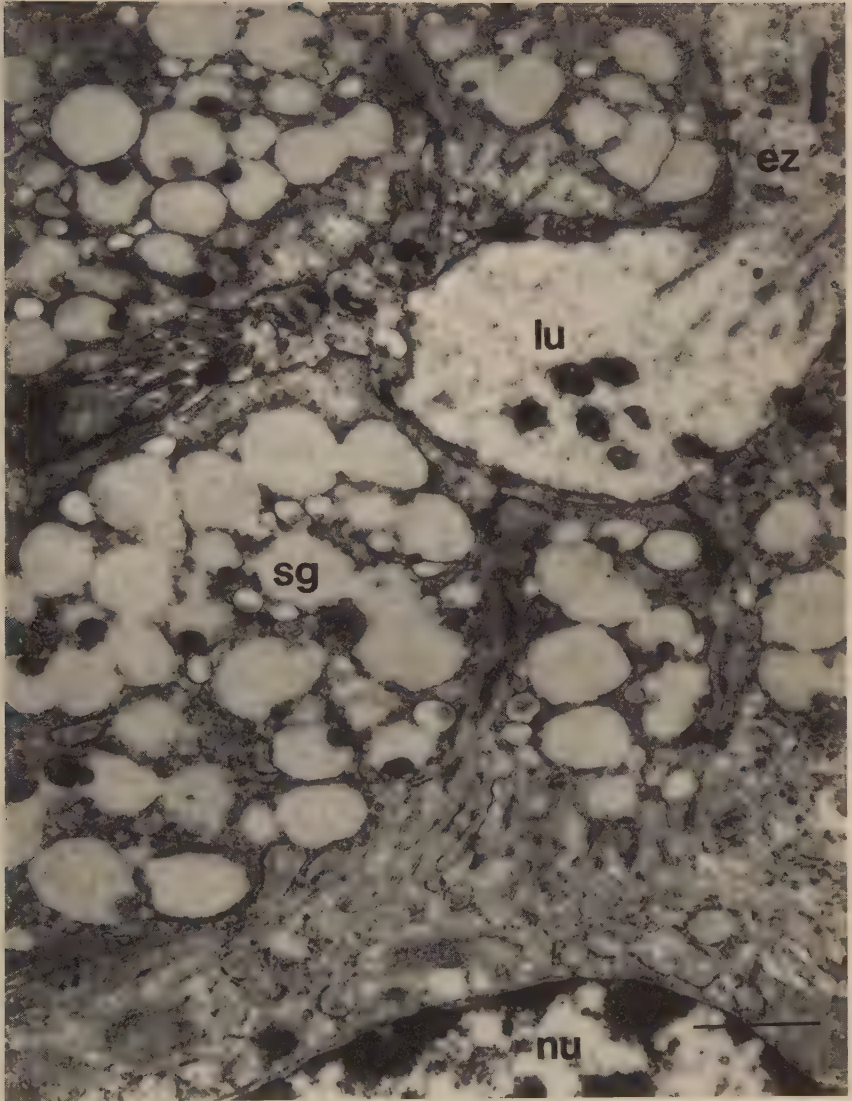


Abb. 26 : Drüsenschlauch mit schleimsezernierenden Zellen aus der Antrum-schleimhaut eines unbehandelten Kontrolltieres aus Gruppe K VI.



Abb. 27 : Drüsenschlauch mit schleimsezernierenden Zellen aus der Antrum-schleimhaut eines sensibilisierten Kontrolltieres aus Gruppe K I.

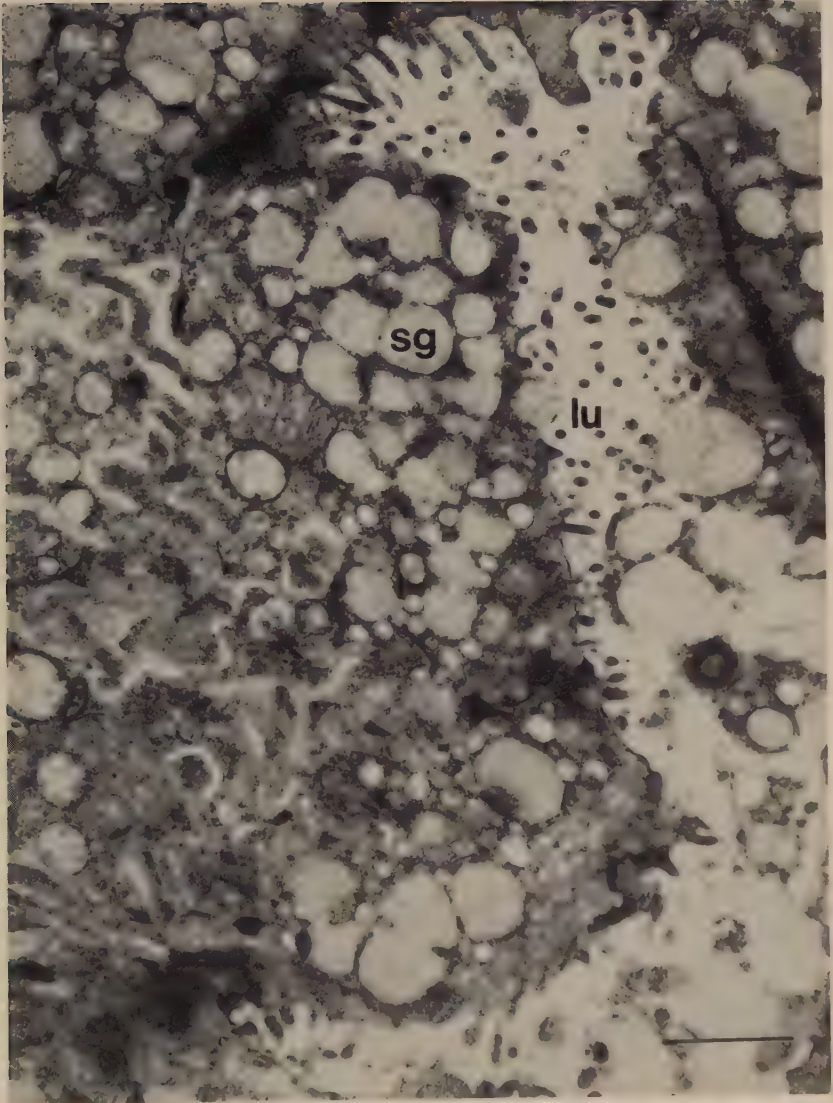


Abb. 28 : Drüsenschlauch mit schleimsezernierenden Zellen aus der Antrum-schleimhaut eines Versuchstieres aus Gruppe V I mit deutlicher Sekretion ins Lumen.

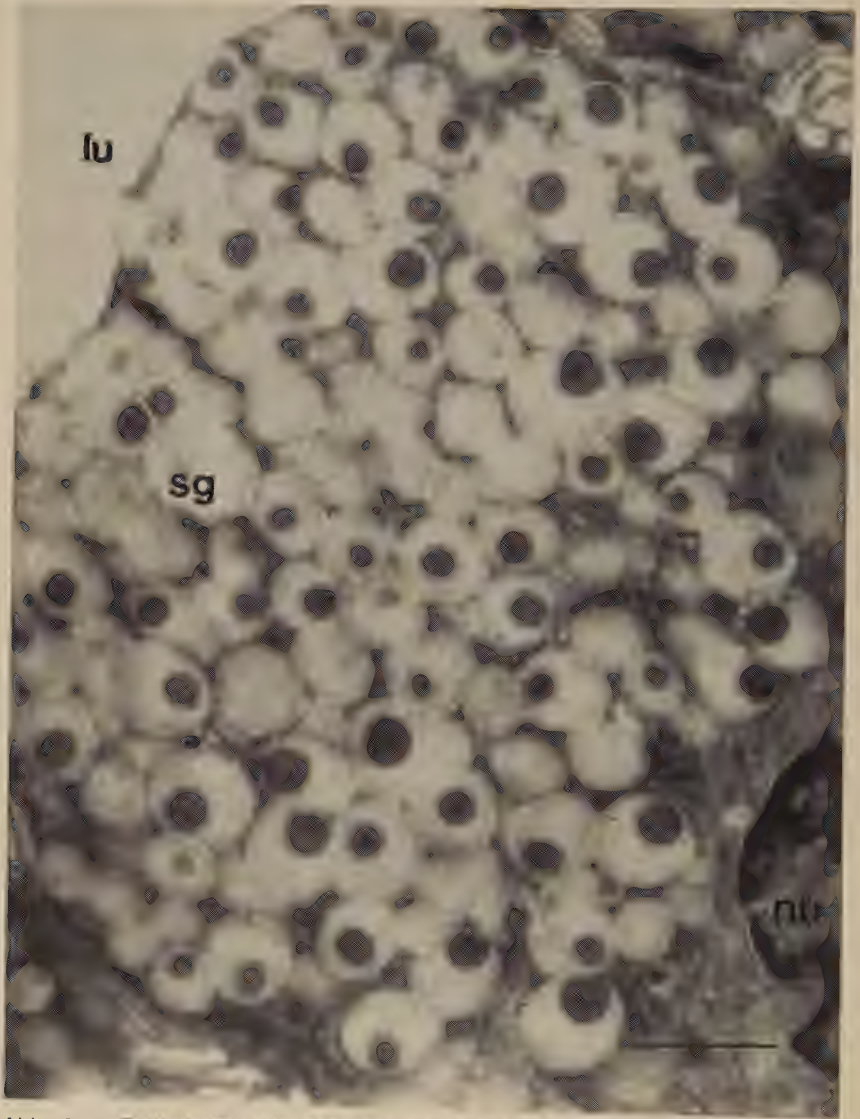


Abb. 29 Epithelzelle aus der Antrumschleimhaut eines Versuchstieres aus Gruppe V II mit Schleimgranula.

Erläuterung der in den elektronenmikroskopischen Aufnahmen verwendeten  
Abkürzungen:

|    |                                    |
|----|------------------------------------|
| ez | endokrine Zelle                    |
| ga | Golgi- Apparat                     |
| lu | Lumen                              |
| mi | Mitochondrien                      |
| nu | Nukleus                            |
| pg | Pepsinogengranula                  |
| sg | Schleimgranula                     |
| sk | Sekretkapillaren                   |
| tv | Tubulovesikel                      |
| —  | Maßstab entspricht 1 $\mu\text{m}$ |



## 5. Morphometrische Untersuchungen an der gastralen Schleimhaut

### 5.1. Makroskopische Bewertungen

Die gastrale Schleimhaut von Versuchstieren der Gruppen I und II weist gegenüber den bei Kontrolltieren auftretenden Veränderungen geringere Werte für die Länge der Läsionen auf (Tab. 5 a-c). Danach beträgt der Mittelwert der Summe aller Messungen bei Tieren der Versuchsgruppe I (1/2 Std Alkohol) durchschnittlich 26,15 mm gegenüber 32,08 bei Tieren der Kontrollgruppe I (1/2 Std Alkohol).

Ebenso verringert sich bei Versuchstieren der Gruppe II nach 1 stündiger Alkoholverweildauer die Länge der Läsionen von 21 mm bei vergleichbaren Kontrolltieren (K II, 1 Std Alkohol) auf 13,5 mm. Demgegenüber treten bei nichtsensibilisierten Kontrolltieren der Gruppen III und IV nach 1 Stunde Alkohol Läsionen von einer durchschnittlichen Gesamtlänge von 50,7 bzw. 37,79 mm auf. Diese sind damit erheblich ausgeprägter als in den beiden Versuchsgruppen und in den sensibilisierten Kontrollgruppen (K I und II).

Auch die Verweildauer beeinflusst die Ausbreitung von Läsionen bei den Versuchs- bzw. Kontrollgruppen: V I (1/2 Std) hat einen fast doppelt so hohen Läsionswert wie V II (1 Std), K I einen um die Hälfte höheren als K II. Die nichtsensibilisierten Kontrolltiere, die - ebenso wie K II - nach 1 Std Einwirkzeit des Alkohols getötet wurden, weisen z. T. etwas mehr Defekte (K IV), z.T. auch deutlich mehr Defekte (K III) auf als diese.

Das Gesamtergebnis der makroskopischen Läsionsbeurteilung läßt sich zusammenfassen:

1. Versuchstiere weisen weniger Defekte auf als Kontrolltiere, 2. die Verweildauer des intragastral applizierten Alkohols beeinflusst die Ausbildung der Defekte und 3. die sensibilisierten Kontrollen haben weniger Läsionen als die nichtsensibilisierten.

| Tier-Nr. |                    | 1 | 2   | 3     | 4     | 5    | 6     | Gesamt | Ø     |
|----------|--------------------|---|-----|-------|-------|------|-------|--------|-------|
| V I      | L (mm)             | * | 23  | 12,5  | 51    | 35,5 | 9     | 130,75 | 26,15 |
|          | Score <sub>L</sub> | * | 1-2 | 1     | 2     | 1-2  | O-1   | 6,5    | 1,3   |
| V II     | L (mm)             | O | O   | 25,75 | 27,75 | 4,25 | 23,25 | 81     | 13,5  |
|          | Score <sub>L</sub> | O | O   | 1-2   | 1-2   | O-1  | 1-2   | 5      | 0,83  |

Tab. 5a: Beurteilung der makroskopisch meßbaren Läsionen von Versuchstieren (L(mm) = Läsionslänge in Millimetern, Score<sub>L</sub> = Längenscore, V I = Tiergruppe sensibilisiert, NIP-OA intragastral, 1/2 Std Alkohol, V II = Tiergruppe sens., NIP-OA i.g., 1 Std Alkohol, Ø = Durchschnitt) \* Ratte während des Versuchs verstorben

| Tier-Nr. |                    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5     | 6     | Gesamt | Ø     |
|----------|--------------------|------|------|------|------|-------|-------|--------|-------|
| K I      | L (mm)             | 60,5 | 64,5 | 35   | 14,5 | 6,25  | 43,75 | 192,5  | 32,08 |
|          | Score <sub>L</sub> | 2-3  | 2-3  | 1-2  | 1    | O-1   | 2     | 10     | 1,67  |
| K II     | L (mm)             | O    | 6,25 | 2,25 | 21,5 | 90,25 | 5,75  | 126    | 21    |
|          | Score <sub>L</sub> | O    | O-1  | O    | 1    | 3     | O-1   | 5      | 0,83  |

Tab. 5b: Beurteilung der makroskopisch meßbaren Läsionen von sensibilisierten Kontrolltieren (L(mm) = Läsionslänge in Millimetern, Score<sub>L</sub> = Längenscore, K I = Tiergruppe HGG i.g., 1/2 Std Alkohol., K II = Tiergruppe HGG i.g., 1 Std Alkohol, Ø = Durchschnitt)

| Tier-Nr. |                    | 1  | 2     | 3    | 4    | 5     | 6    | Gesamt | Ø     |
|----------|--------------------|----|-------|------|------|-------|------|--------|-------|
| K III    | L (mm)             | 14 | 79,25 | 25   | 60   | 24,75 | 101  | 304    | 50,7  |
|          | Score <sub>L</sub> | 1  | 2-3   | 1-2  | 2    | 1-2   | 3    | 11,5   | 1,92  |
| K IV     | L (mm)             | 46 | 67,75 | 26,5 | 43,5 | 38,75 | 4,25 | 226,75 | 37,79 |
|          | Score <sub>L</sub> | 2  | 2-3   | 1-2  | 2    | 1-2   | O-1  | 10     | 1,67  |

Tab. 5c: Beurteilung der makroskopisch meßbaren Läsionen von nicht-sensibilisierten Kontrolltiere (L(mm) = Läsionslänge in Millimetern, Score<sub>L</sub> = Längenscore, K III = Tiergruppe NIP-OA i.g., 1 Std Alkohol, K IV = Tiergruppe HGG i.g., 1 Std Alkohol, Ø = Durchschnitt)

## 5.2. Mikroskopische Bewertungen

### 5.2.1. Subjektiver Läsionsindex

Das Gesamtergebnis des subjektiven Läsionsindex ist in Tabelle 6 zusammengefaßt. Die oberflächlichen Werte von Corpus und Antrum sind bei allen Gruppen sehr ähnlich (außer bei K V), diese bleiben daher im folgenden unberücksichtigt. Deutliche Unterschiede zeigen nur die Ergebnisse an tiefen Läsionen. Werte von Tieren einer Gruppe, die mehr als das Doppelte des nächsthöheren Wertes erreichen, werden bei der Bildung des Mittelwertes nicht herangezogen.

Die Meßwerte liegen bei Tieren der Versuchsgruppe I (1/2 Std Alkohol) mit 1,8 50% über denen der Versuchsgruppe II (1 Std Alkohol, Indexzahl 1,2). Im Antrum hingegen ist das Ergebnis fast gleich (8,4 bzw. 8,7). Tiere der Kontrollgruppe K I (1/2 Std) weisen im Corpus fast um die Hälfte mehr Defekte auf als bei Kontrollgruppe K II (1Std.) beobachtet, im Antrum sind die Ergebnisse auch hier ähnlich. Danach ist der Grad der Läsionen bei den Versuchstieren V I bzw. V II verglichen mit den jeweiligen Kontrolltieren aus den Kontrollgruppen K I bzw. K II im Corpus weniger als halb so groß. Im Antrum ist der Unterschied geringer, Versuchstiere haben aber immer noch deutlich weniger Läsionen als Kontrolltiere. Die nichtsensibilisierten Kontrolltiere liegen mit ihren Läsionsindices im Bereich der sensibilisierten Kontrollen, wobei K IV (HGG i.g.) im Corpus fast denselben Wert wie K II hat, K III (NIP-OA i.g.) liegt darüber. Im Antrum jedoch weist K IV ein relativ niedriges Ergebnis auf, das nur wenig über dem der Versuchstiere liegt.

KV (ausschließlich Alkohol 1 Std) verhält sich, bezüglich der oberflächlichen Werte, anders als alle anderen Gruppen. Im Corpus ist der Wert<sub>O</sub> höher (4,9 gegenüber 2,4 im Durchschnitt), im Antrum niedriger (3,9 gegenüber 5,2) als der der anderen Gruppen. Auch der "tiefe" Wert<sub>T</sub> im Corpus liegt im Gesamtvergleich relativ hoch (3,8), der im Antrum jedoch sehr niedrig - weniger als bei den Versuchstieren (7,6) (Tab. 6).

Insgesamt weisen auch hier, wenn man von den Ergebnissen von K V im Antrum absieht, die Versuchstiere niedrigere Werte auf als die bei Kontrolltieren beobachteten Veränderungen. Die Tiere, die nach einer halben Stunde getötet wurden,

haben im Corpus jeweils mehr Läsionen als diejenigen nach einer Stunde getöteten. Im Antrum sind die zeitlichen Unterschiede geringer (V I, V II) bzw. umgekehrt (K I, K II). Zwischen den sensibilisierten Kontrolltieren und den nichtsensibilisierten ist der Unterschied minimal, im Antrum liegen die nichtsensibilisierten Tiere eher unter den Läsionswerten von K I und K II.

| Gruppen Ø           | V I | V II | K I  | K II | K III | K IV | K V |
|---------------------|-----|------|------|------|-------|------|-----|
| Corpus <sub>O</sub> | 2,7 | 2,3  | 2,3  | 2,5  | 2,2   | 2,6  | 4,9 |
| Corpus <sub>T</sub> | 1,8 | 1,2  | 4,1  | 2,5  | 3,3   | 2,4  | 3,8 |
| Antrum <sub>O</sub> | 5,5 | 5,4  | 5,2  | 5,2  | 4,9   | 5,0  | 3,9 |
| Antrum <sub>T</sub> | 8,7 | 8,4  | 13,2 | 14,8 | 12,9  | 9,6  | 7,6 |

Tab. 6: Gesamtergebnis des subjektiven Läsionsindex (Gruppen Ø = Mittelwert einer Gruppe, O = oberflächliche Läsionen, T = tiefe Läsionen, V I = Tiergruppe sens., NIP-OA i.g., 1/2 Std Alkohol, V II = Tiergruppe sens., NIP-OA i.g., 1 Std Alkohol, K I = Tiergruppe sens., HGG i.g., 1/2 Std Alkohol, K II = Tiergruppe sens., HGG i.g., 1 Std Alkohol, K III = Tiergruppe nichtsens., NIP-OA i.g., 1 Std Alkohol, K IV = Tiergruppe nichtsens., HGG i.g. 1 Std Äth., K V = Tiergruppe aussch. Alkohol 1 Std)

## 5.2.2. Elektronische Bildanalyse

Auch bei der mikroskopischen Messung der flächenhaften Läsionsausbreitung sind innerhalb der Gruppen sehr große Unterschiede vorhanden. Um dies zu korrigieren wurden Tiere, deren gemessener Wert sehr stark vom Gruppendurchschnitt abweicht, nicht mitberücksichtigt (Tab. 7 a-c).

Die flächenhafte Ausbreitung der gastralen Schleimhautläsionen bei den Versuchstieren V I und II (1/2 bzw. 1 Std Alkohol) ist gegenüber direkt vergleichbaren Kontrolltieren K I und II (1/2 bzw. 1 Std Alkohol) etwa um das 4 bzw. 3fache geringer (Tab. 7a und b). Ebenfalls deutlich erhöhte Werte weisen die Schleimhautproben der anderen Kontrollgruppen K III und IV (nichtsensibilisiert, 1 Std Alkohol) auf. In ihren durchschnittlichen Flächenwerten sind die Schleimhautläsionen bei diesen Gruppen stets um das Doppelte bis 3fache gegenüber

den Versuchsgruppen erhöht (Tab. 7c). Im Antrum erscheinen die Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltieren geringer als im Corpus, aber immer noch deutlich. Die Werte der nichtsensibilisierten Kontrolltiere K III und IV (1 Std Alkohol) liegen hier etwas niedriger als bei den sensibilisierten Kontrolltieren K II nach 1 stündiger Alkoholeinwirkung, aber über den Werten der Versuchstiere V II (1 Std Alkohol).

K V (ausschl. Alkohol 1 Std) hat von den Tieren, die nach 1 Stunde getötet worden waren, im Corpus den höchsten Läsionswert, im Antrum jedoch einen sehr niedrigen, er liegt mit 5,3 nur wenig über dem von V II mit 5,1.

Zusammengefaßt zeigen die Tiere, die nach 1 Stunde getötet wurden, zumeist weniger Läsionen als die nach einer halben Stunde. Im Corpus zeigt V II deutlich weniger Veränderungen als V I und K II nur halb soviel wie K I. Diese Unterschiede sind im Antrum ebenfalls vorhanden, aber weniger ausgeprägt.

| Tier-Nr. |        | 1   | 2   | 3    | 4                  | 5   | 6   | Ø   | Ø <sub>korr.</sub> |
|----------|--------|-----|-----|------|--------------------|-----|-----|-----|--------------------|
| V I      | Corpus | *   | 3,3 | O    | 14,5 <sup>x)</sup> | 3,8 | 1,0 | 4,5 | <b>2,03</b>        |
|          | Antrum | *   | 1,5 | 11,7 | 12,3               | 6,0 | 2,0 | 6,7 | <b>6,7</b>         |
| V II     | Corpus | O   | O   | 2,1  | 1,6                | 0,5 | 4,2 | 1,4 | <b>1,4</b>         |
|          | Antrum | 2,7 | 2,8 | 7,6  | 9,3                | 4,9 | 3,1 | 5,1 | <b>5,1</b>         |

Tab. 7a: Ergebnisse der elektronischen Bildanalyse bei den Versuchstiergruppen (V I = Tiergruppe sens., NIP-OA i.g., 1/2 Std Alkohol, V II = Tiergruppe sens., NIP-OA i.g., Std Alkohol, Ø = Durchschnitt, Ø<sub>korr.</sub> = korrigierter Durchschnitt durch Vernachlässigung extrem vom Mittelwert abweichender Werte x) = korrigierter Wert) \*Tier während des Versuchs verstorben

| Tier-Nr. |        | 1    | 2    | 3   | 4    | 5                  | 6    | Ø    | Ø <sub>korr.</sub> |
|----------|--------|------|------|-----|------|--------------------|------|------|--------------------|
| K I      | Corpus | 15,1 | 14,6 | 2,6 | 4,3  | 2,0                | 16,4 | 9,2  | 9,2                |
|          | Antrum | 17,7 | 7,2  | 9,8 | 5,7  | 3,0                | 20,7 | 10,7 | 10,7               |
| K II     | Corpus | 7,0  | 2,0  | 1,0 | 6,9  | 21,0 <sup>x)</sup> | 6,0  | 7,3  | 4,6                |
|          | Antrum | 7,6  | 11,0 | 3,7 | 16,2 | 22,0 <sup>x)</sup> | 5,7  | 11,0 | 8,8                |

Tab. 7b : Ergebnisse der elektronischen Bildanalyse bei den sensibilisierten Kontrollgruppen (K I = Tiergruppe sens., HGG i.g., 1/2 Std Alkohol, K II = Tiergruppe sens., HGG i.g., 1 Std Alkohol, Ø = Durchschnitt, Ø<sub>korr.</sub> = korrigierter Durchschnitt durch Vernachlässigung extrem vom Mittelwert abweichender Werte x) = korrigierter Wert )

| Tier-Nr. |        | 1    | 2    | 3    | 4   | 5   | 6                  | Ø    | Ø <sub>korr.</sub> |
|----------|--------|------|------|------|-----|-----|--------------------|------|--------------------|
| K III    | Corpus | 8,5  | 8,1  | 6,4  | 9,7 | 6,1 | 21,1 <sup>x)</sup> | 10,0 | 7,76               |
|          | Antrum | 7,8  | 6,9  | 9,7  | 5,5 | 9,4 | 9,0                | 8,0  | 8,0                |
| K IV     | Corpus | 8,2  | 11,9 | 3,2  | 5,5 | 2,4 | 1,0                | 5,4  | 5,4                |
|          | Antrum | 13,2 | 3,9  | 6,2  | /   | 5,6 | /                  | 7,2  | 7,2                |
| K V      | Corpus | 5,4  | 13,5 | 22,8 | 2,3 | 1,0 | 6,3                | 8,5  | 8,5                |
|          | Antrum | 6,7  | 7,1  | 7,2  | 3,9 | 1,6 | 5,4                | 5,3  | 5,3                |

Tab. 7c : Ergebnisse der elektronischen Bildanalyse bei den nichtsensibilisierten Kontrollgruppen (K III = Tiergruppe NIP-OA i.g., 1Std. Alkohol, K IV= Tiergruppe HGG i.g., 1 Std Alkohol, K V Ø = Durchschnitt, Ø<sub>korr.</sub> = korrigierter Durchschnitt durch Vernachlässigung extrem vom Mittelwert abweichender Werte x) = korrigierter Wert)

### 5.3. Volumenberechnung der Läsionen

Die Volumina der Läsionen in der gastralen Schleimhaut unterscheiden sich nicht allein zwischen den Versuchs- und Kontrollgruppen, sondern insbesondere auch innerhalb der jeweiligen Schleimhautareale eines Tieres. Es kann nicht immer von der makroskopisch erkennbaren oberflächlichen Ausdehnung (Breite und Länge) auf Veränderungen in der Schleimhauttiefe geschlossen werden. Dabei treten

neben schmalen Erosionen, die weit in die Lamina propria mucosae reichen auch breite Schleimhautdeformationen auf, die nur relativ oberflächlich lokalisiert bleiben. Letztere können dabei durchaus auch kleine bis kleinste Volumina aufweisen.

Trotz dieser Einschränkungen treten bei Versuchstieren der Gruppe I und II geringfügiger ausgeprägte Läsionen auf als in den vergleichbaren Kontrollgruppen I und II (Tab.8). Dabei fällt insbesondere die extreme Reduzierung der Volumina sämtlicher meßbarer Läsionen bei Tieren der Gruppe V II nach 1 stündiger intragastraler Applikation von Alkohol gegenüber den bei Mägen der Kontrollgruppe K II gemessenen Werten auf. Eine deutliche Zunahme der Volumina ist bei Tieren der Kontrollgruppe K III ohne vorherige Sensibilisierung und intragastraler NIP-OA Applikation festzustellen.

Bei der Befunderhebung werden mehrere Tiere nicht mitberücksichtigt. Bei ihnen ist die O im Endergebnis nicht auf fehlende Läsionen zurückzuführen, sondern entweder durch die Schnittführung bedingt oder aber die makroskopisch gemessenen Läsionen können im histologischen Präparat nicht identifiziert werden. Durch die Einführung eines Score werden auch hier Extremwerte korrigiert. Kontrollgruppe K V kann nicht ausgewertet werden, da diese Gruppe wegen ihrer z. T. schlecht messbaren Läsionen schon makroskopischen nicht mitberücksichtigt wurde.

Die bei mit Alkohol behandelten Tieren gemessenen Einzelvolumina reichen von 4 - 853 mm<sup>3</sup>.

| Tier-Nr. |                      | 1 | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | Gesamt | Ø    |
|----------|----------------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|--------|------|
| V I      | V (mm <sup>3</sup> ) | * | 245 | O   | 877 | 323 | 15  | 1460   | 292  |
|          | Score <sub>V</sub>   | * | 1-2 | O   | 2-3 | 1-2 | O   | 5,5    | 1,1  |
| V II     | V (mm <sup>3</sup> ) | O | O   | 37  | 54  | 26  | 171 | 288    | 48   |
|          | Score <sub>V</sub>   | O | O   | O-1 | O-1 | O-1 | 1   | 2,5    | 0,42 |

Tab.8a: Ergebnisse der Volumenbestimmung der Läsionen bei den Versuchstieren (V I = Tiergruppe sens., NIP-OA i.g., 1/2 Std Alkohol, V II = Tiergruppe sens.,

NIP-OA i.g., 1 Std Alkohol,  $V(\text{mm}^3)$  = Volumen in Kubikmillimetern,  $\text{Score}_V$  = Volumenscore,  $\emptyset$  = Durchschnitt) \* Tier während des Versuchs verstorben

| Tier-Nr. |                     | 1                | 2   | 3                | 4   | 5                | 6                | Gesamt | $\emptyset$ |
|----------|---------------------|------------------|-----|------------------|-----|------------------|------------------|--------|-------------|
| K I      | V ( $\text{mm}^3$ ) | 318              | 784 | 181              | 86  | O <sup>x</sup> ) | 575              | 1944   | <b>389</b>  |
|          | $\text{Score}_V$    | 1-2              | 2-3 | 1                | O-1 | O                | 2                | 7,5    | <b>1,5</b>  |
| K II     | V ( $\text{mm}^3$ ) | O <sup>x</sup> ) | 13  | O <sup>x</sup> ) | 28  | 1009             | O <sup>x</sup> ) | 1050   | <b>350</b>  |
|          | $\text{Score}_V$    | O                | O   | O                | O-1 | 3                | O                | 3,5    | <b>1,2</b>  |

Tab.8b: Ergebnisse der Volumenbestimmung der Läsionen bei den sensibilisierten Kontrolltieren (K I = Tiergruppe NIP-OA i.g., 1/2 Std Alkohol, K II = Tiergruppe NIP-OA i.g., 1Std. Alkohol,  $V(\text{mm}^3)$  = Volumen in Kubikmillimetern,  $\text{Score}_V$  = Volumenscore,  $\emptyset$  = Durchschnitt), O<sup>x</sup>) = nicht berücksichtigt.

| Tier-Nr. |                     | 1                | 2   | 3   | 4    | 5   | 6                | Gesamt | $\emptyset$ |
|----------|---------------------|------------------|-----|-----|------|-----|------------------|--------|-------------|
| K III    | V ( $\text{mm}^3$ ) | O <sup>x</sup> ) | 754 | 113 | 1327 | 374 | 3698             | 6266   | <b>1253</b> |
|          | $\text{Score}_V$    | O                | 2-3 | 1   | 3    | 1-2 | 3                | 11     | <b>2,2</b>  |
| K IV     | V ( $\text{mm}^3$ ) | 630              | 575 | 78  | 156  | 304 | O <sup>x</sup> ) | 1743   | <b>349</b>  |
|          | $\text{Score}_V$    | 2-3              | 2   | O-1 | 1    | 1-2 | O                | 7,5    | <b>1,5</b>  |

Tab.8c: Ergebnisse der Volumenbestimmung der Läsionen bei den nicht-sensibilisierten Kontrolltieren (K III = Tiergruppe NIP-OA i.g., 1Std. Alkohol, K IV = Tiergruppe HGG i.g., 1Std. Alkohol,  $V(\text{mm}^3)$  = Volumen in Kubikmillimetern,  $\text{Score}_V$  = Volumenscore,  $\emptyset$  = Durchschnitt), O<sup>x</sup>) = nicht berücksichtigt.

In diesem Versuch werden allein die makroskopisch erkennbaren und durch die methodisch festgelegte Schnittführung histologisch identifizierbaren Läsionen gemessen. Der Anteil der Defekte muß daher unterschiedlich sein, da sie zufällig verteilt liegen und deshalb nicht immer im histologischen Schnitt erfaßt werden. Deshalb kann immer nur ein bestimmter Prozentsatz der makroskopisch

erkennbaren Läsionen auch volumetrisch bestimmt werden. Dieser Prozentsatz liegt bei den einzelnen Tieren zwischen 21 und 79%. Im Gruppendurchschnitt liegt er bei 48% (V II), 60,5% (V I), 46% (K II), 51% (K I), 60% (K III) und 36% (K IV).

Um das tatsächliche Ausmaß der Schädigung histologisch möglichst quantitativ zu erfassen, werden die volumetrisch bestimmten Läsionen auf die Gesamtzahl der makroskopisch erkennbaren Defekte eines Magens hochgerechnet (Tab. 9). Dabei muß einschränkend berücksichtigt werden, daß ein makroskopisch erkennbarer Defekt nicht unbedingt auch mikroskopisch erscheinen muß, die makroskopisch sichtbaren Läsionen nicht auf ihr Volumen schließen lassen, und die Einzelvolumina eines Tieres unterschiedlich sind.

Vergleicht man den hochskalierten Volumenscore, zeigt sich, daß die Versuchstiere V I nach 1/2 stündiger Alkoholapplikation weniger als halb so viele Läsionen aufweisen wie die vergleichbaren Kontrolltiere K I nach 1/2 Std. Nach 1 Std zeigen die Versuchstiere V II sogar nur noch 1/5 der Läsionen von Gruppe K II (1 Std Alkohol). Die nichtsensibilisierten Kontrolltiere K III und K IV (1Std. Alkohol) weisen erheblich mehr Läsionen aus als die sensibilisierten Kontrolltiere nach 1 Std. Vergleicht man die Gruppen mit unterschiedlicher Einwirkdauer des Alkohols, fällt auf, daß jeweils die Tiere mit der kürzeren Zeitdauer deutlich mehr Läsionen haben als die mit der längeren.

| Tier-Nr. |                      | 1 | 2   | 3   | 4    | 5   | 6   | Gesamt | Ø    |
|----------|----------------------|---|-----|-----|------|-----|-----|--------|------|
| V I      | V (mm <sup>3</sup> ) | * | 350 | 0   | 1309 | 529 | 34  | 2222   | 444  |
|          | Score <sub>V</sub>   | * | 1-2 | 0   | 3    | 2   | 0-1 | 7      | 1,4  |
| V II     | V (mm <sup>3</sup> ) | 0 | 0   | 132 | 186  | 37  | 271 | 626    | 104  |
|          | Score <sub>V</sub>   | 0 | 0   | 1   | 1    | 0-1 | 1-2 | 4      | 0,67 |

Tab. 9a: Hochskalierte Volumenbestimmung der Läsionen bei den Versuchstieren (V(mm<sup>3</sup>) = Volumen in Kubikmillimetern, Score<sub>V</sub> = Volumenscore, Ø = Durchschnitt, V I = Tiergruppe sens., NIP-OA i.g., 1/2 Std Alkohol, V II = Tiergruppe sens. NIP-OA i.g., 1 Std Alkohol) \* Tier während des Versuchs verstorben

| Tier-Nr. |                      | 1    | 2    | 3   | 4   | 5    | 6   | Gesamt | Ø   |
|----------|----------------------|------|------|-----|-----|------|-----|--------|-----|
| K I      | V (mm <sup>3</sup> ) | 1026 | 2450 | 278 | 156 | 0    | 810 | 4720   | 944 |
|          | Score <sub>V</sub>   | 3    | 3    | 1-2 | 1   | 0    | 2-3 | 10     | 2,0 |
| K II     | V (mm <sup>3</sup> ) | 0    | 26   | 0   | 133 | 1484 | 0   | 1643   | 548 |
|          | Score <sub>V</sub>   | 0    | 0-1  | 0   | 1   | 3    | 0   | 4,5    | 1,5 |

Tab. 9b: Hochskalierte Volumenbestimmung der Läsionen bei den sensibilisierten Kontrolltieren (V(mm<sup>3</sup>) = Volumen in Kubikmillimetern, Score<sub>V</sub> = Volumenscore, Ø = Durchschnitt, K I = Tiergruppe, HGG i.g., 1/2 Std Alkohol, K II = Tiergruppe, HGG i.g., 1 Std Alkohol)

| Tier-Nr. |                      | 1    | 2    | 3    | 4    | 5   | 6    | Gesamt | Ø    |
|----------|----------------------|------|------|------|------|-----|------|--------|------|
| K III    | V (mm <sup>3</sup> ) | 0    | 1450 | 246  | 1869 | 519 | 6062 | 10146  | 2029 |
|          | Score <sub>V</sub>   | 0    | 3    | 1-2  | 3    | 2   | 3    | 12,5   | 2,5  |
| K IV     | V (mm <sup>3</sup> ) | 1212 | 2130 | 1950 | 867  | 385 | 0    | 6544   | 1309 |
|          | Score <sub>V</sub>   | 3    | 3    | 3    | 2-3  | 1-2 | 0    | 12     | 2,4  |

Tab. 9c: Hochskalierte Volumenbestimmung der Läsionen bei den nichtsensibilisierten Kontrolltieren (V(mm<sup>3</sup>) = Volumen in Kubikmillimetern, Score<sub>V</sub> = Volumenscore, Ø = Durchschnitt, K III = Tiergruppe, NIP-OA i.g., 1 Std. Alkohol, K IV = Tiergruppe, HGG i.g., 1 Std Alkohol)

#### 5.4. Messungen schleimhaltiger Substanzen im histologischen Schnitt

Der mit PAS/Alzian Blau angefärbte Schleimanteil wird in % des Flächenanteils einmal mit und einmal ohne Abdeckung der Schleimschicht auf der Magenschleimhaut elektronisch gemessen. Nachdem die Schleimschicht möglicherweise durch die Präparation verändert wurde, andererseits auch nicht an jeder Stelle gleich ausgebildet ist, werden hier nur die Meßwerte der abgedeckten Magenschleimhaut beurteilt und verglichen. Damit wird die Gesamtheit

PAS/Alzian Blau positiver Substanzen in den Foveolae, den Lumina der Schlauchdrüsen und innerhalb sämtlicher schleimproduzierender Zellen nachgewiesen (Tab. 10 a-c).

Die Schleimproduktion im Corpus ist bei den Versuchstieren V I und V II deutlich höher als bei den Kontrolltieren K I und K II. Die Werte nichtsensibilisierter Kontrolltiere K II, K IV und K V liegen noch unter den von sensibilisierten Kontrollen. Den geringsten Wert weist Gruppe K V auf, die ausschließlich Alkohol intragastral erhalten hatte. Offenbar steigt die Schleimproduktion mit der Zeit an, sie ist bei V II und K II nach 1 Stunde Alkohol jeweils höher als bei den Gruppen mit 1/2 stündiger Alkoholapplikation V I und K I. Im Antrum verhalten sich die Gruppen relativ ähnlich, auch hier liegen die Versuchstiere V und V II deutlich über den Kontrolltieren K I und K II. Die nichtsensibilisierten Kontrolltiere weisen entweder gleich hohe Werte auf wie K II nach 1 Stunde Alkohol, (K III) oder liegen etwas niedriger ( K IV und K V).

Als Ergebnis von Tabelle 10 kann zusammenfassend festgehalten werden, daß 1. die Schleimproduktion bei den Versuchstieren deutlich höher ist als bei den Kontrolltieren, 2. die Schleimproduktion nach einer Stunde im Vergleich zu einer halben Stunde noch zunimmt und 3. daß diese bei den sensibilisierten Kontrolltieren höher ist als bei den nichtsensibilisierten. 4. Die Werte im Antrum liegen fast immer unter denen im Corpus ( eine Ausnahme machen K III, wo die Werte fast gleich sind und K V, dort ist der Wert im Antrum höher).

| Tier-Nr. |        | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | Ø            |
|----------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| V I      | Corpus | *     | 17,01 | 8,81  | 13,61 | 14,06 | 13,49 | <b>13,92</b> |
|          | Antrum | *     | 8,03  | 9,88  | 15,60 | 12,78 | 10,81 | <b>11,96</b> |
| V II     | Corpus | 13,74 | 16,20 | 14,44 | 8,00  | 19,34 | 25,13 | <b>16,14</b> |
|          | Antrum | 11,26 | 13,42 | 13,95 | 7,60  | 8,88  | 26,61 | <b>13,62</b> |

Tab.10a: Schleimproduktion in % der Gesamtfläche bei den Versuchstieren (V I = Tiergruppe sens. NIP-OA i.g., 1/2 Std Äth., V II = Tiergruppe sens. NIP-OA i.g., 1Std. Äth., Ø = Durchschnitt) \* Tier während des Versuchs verstorben

| Tier-Nr. |        | 1     | 2     | 3    | 4    | 5     | 6     | Ø            |
|----------|--------|-------|-------|------|------|-------|-------|--------------|
| K I      | Corpus | 6,54  | 6,96  | 9,83 | 6,63 | 12,69 | 5,26  | <b>7,98</b>  |
|          | Antrum | 1,65  | 3,75  | 3,34 | 9,66 | 4,85  | 3,29  | <b>4,61</b>  |
| K II     | Corpus | 13,14 | 12,56 | 6,08 | 8,83 | 8,48  | 13,38 | <b>10,41</b> |
|          | Antrum | 8,53  | 6,83  | 9,85 | 9,65 | 3,29  | 6,57  | <b>7,45</b>  |

Tab.1Ob: Schleimproduktion in % der Gesamtfläche bei den sensibilisierten Kontrolltieren (K I = Tiergruppe HGG i.g., 1/2 Std Äth., K II = Tiergruppe HGG i.g., 1Std. Äth., Ø = Durchschnitt)

| Tier-Nr. |        | 1     | 2    | 3     | 4     | 5    | 6     | Ø           |
|----------|--------|-------|------|-------|-------|------|-------|-------------|
| K III    | Corpus | 5,22  | 3,21 | 5,84  | 7,39  | 7,84 | 13,50 | <b>7,17</b> |
|          | Antrum | 10,02 | 2,63 | 5,12  | 4,77  | 4,36 | 19,78 | <b>7,78</b> |
| K IV     | Corpus | 7,66  | 8,79 | 10,69 | 11,02 | 7,03 | 17,58 | <b>8,81</b> |
|          | Antrum | 2,58  | 4,21 | 7,70  | 6,46  | 3,89 | 7,14  | <b>5,33</b> |
| K V      | Corpus | 5,44  | 8,30 | 4,74  | 5,61  | 2,36 | 7,83  | <b>5,71</b> |
|          | Antrum | 8,23  | 9,66 | 2,67  | 10,76 | 4,50 | 3,79  | <b>6,68</b> |

Tab.1Oc: Schleimproduktion in % der Gesamtfläche bei den nichtsensibilisierten Kontrolltieren (K III = Tiergruppe NIP-OA i.g., 1 Std Äth., K IV = Tiergruppe HGG i.g., 1Std. Äth., K V = Tiergruppe ausschließlich Äth. 1 Std.Ø = Durchschnitt)

Vergleicht man die Schleimproduktion mit den Ergebnissen der mikroskopischen Ausmessung der Läsionen stellt man fest, daß im allgemeinen eine negative Korrelation zwischen der Schleimproduktion und der Entwicklung von Läsionen besteht, d.h. je weniger Schleim umso mehr Defekte sind vorhanden. Diese Beziehung ist in Abb. 30 und 31 graphisch dargestellt.

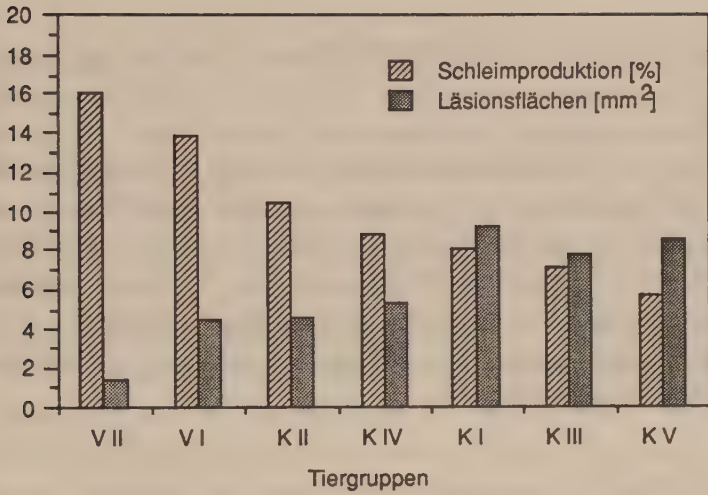


Abb. 30: Vergleich der Läsionsflächen mit der Schleimproduktion im Corpus

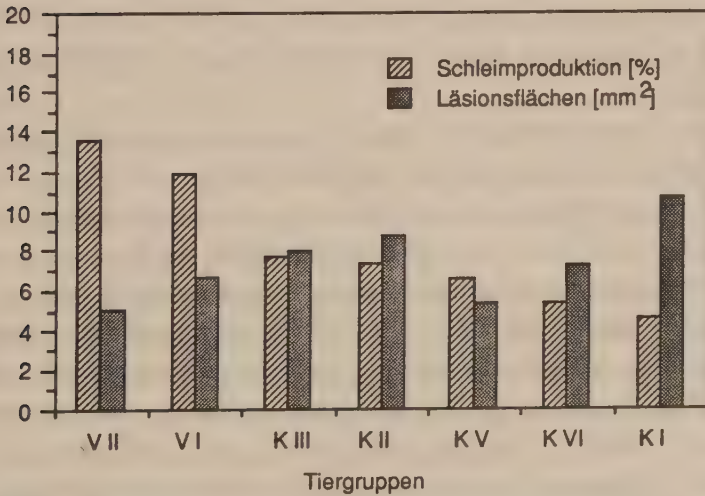


Abb. 31: Vergleich der Läsionsflächen mit der Schleimproduktion im Antrum

## V. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, strukturelle Umbauvorgänge der Tunica mucosa des Magens von Ratten nach vorheriger Sensibilisierung und sekundär intragastraler Stimulation mit einem Antigen zu erfassen. Gleichzeitig sollte eine mögliche Erhöhung der Schleimhautsekretion histologisch qualitativ und semiquantitativ nachgewiesen werden. An Hand eines Ulkusmodelles sollte die zytoprotektive Wirkung dieses immunologischen Verfahrens mit histologischen Untersuchungsmethoden geklärt werden.

### Makroskopische Beurteilungen der gastralen Schleimhaut

Bei allen mit Alkohol behandelten Tieren sind streifenförmige Hämorrhagien sichtbar, ähnlich wie sie auch von ITO und LACY (1984), LACY (1985), und GUTH (1986) beschrieben wurden. Diese sind relativ häufig auf den Schleimhautfalten lokalisiert, eine Beobachtung, wie sie von MERSEREAU und HINCHEY schon 1973 gemacht wurde.

Diese Läsionen weisen prinzipiell bei allen Tieren das gleiche morphologische Erscheinungsbild auf, sie unterscheiden sich jedoch zwischen den Gruppen in ihrer Anzahl. Die Schleimhaut von Versuchstieren zeigt weniger Defekte als bei Kontrolltieren beobachtet. Dies spricht dafür, daß die Wirkung des Alkohols auf die Magenschleimhaut grundsätzlich immer die gleiche ist, es aber bei den Versuchstieren (Gruppe V I und II) einen Mechanismus gibt, der den Kontakt des Alkohols mit der Schleimhaut reduziert oder verhindert. Hierfür kommt hauptsächlich der Magenschleim in Frage, der die Tunica mucosa weitgehend - auch vor der Einwirkung nekrotisierender Agentien - schützt (ALLEN et al., 1984). Das hieße, daß unter den vorliegenden Versuchsbedingungen - vorherige Sensibilisierung und anschließend intragastraler Stimulus - die Schleimsekretion erhöht ist.

Für das Auftreten gastraler Schleimhautläsionen spielt die Dauer des Versuches eine entscheidende Rolle. Die Tiere, die 1/2 Stunde nach Applikation von Äthanol getötet wurden, weisen deutlich mehr Läsionen auf als diejenigen, die 1 Std danach getötet worden waren. Nachdem anzunehmen ist, daß der Alkohol spätestens 10 min nach Eingabe des Alkohols den Magen passiert hat, lassen sich diese Diskrepanzen nicht auf die zeitliche Dauer der Einwirkzeit von Äthanol zurückführen.

Es gibt zwei mögliche Erklärungen für den Rückgang der Läsionen nach 1 Std:

1. Die makroskopisch sichtbaren Defekte werden durch Blutaustritt und dessen anschließenden Kontakt mit der Magensäure hervorgerufen. Das Blut auf der Oberfläche der Magenschleimhaut kann nach 1 Std schon ins Magenlumen und Duodenum übergetreten sein, sodaß keine Veränderungen mehr sichtbar sind. So stellten LACY und ITO (1984) fest, daß das Verschwinden von makroskopisch sichtbaren Hämorrhagien nicht notwendigerweise gleichzusetzen ist mit Reparatur des Epithels.

2. Es sind Reparationsmechanismen der Schleimhaut vorhanden, die innerhalb 1/2 Std die sichtbaren Läsionen reduzieren. Diese wurden von LACY und ITO (1984) beschrieben. Sie beobachteten 1/2 Std nach Applikation des Alkohols bereits eine weitgehende Restitution der Tunica mucosa. Hierbei war die gastrale Schleimhaut dem Alkohol jedoch nur jeweils 30 - 40 sec ausgesetzt, wohingegen diese Zeit bei den vorliegenden Versuchen länger gewesen sein dürfte. Zudem wurde die Flüssigkeit nicht wie von den oben genannten Autoren beschrieben, 30 sec nach Applikation wieder abgesaugt.

Die Defekte bei den nichtsensibilisierten Kontrolltieren (K III und IV) waren zahlreicher als bei der vergleichbaren sensibilisierten Kontrollgruppe (K II), möglicherweise hat die Sensibilisierung per se einen Einfluß auf die gastrale Tunica mucosa. Dabei wäre es durchaus denkbar, daß das Immunsystem des Organismus eine unspezifische Stimulierung erfährt. Daraus resultiert eine allgemeine Sekretionssteigerung und damit auch eine Zunahme der Magenschleimsekretion.

Auffallend ist ferner der Unterschied zwischen Gruppe K III und IV, d.h. der Gruppe, die NIP-OA intragastral bekommen hatte, und derjenigen mit HGG. Die Tiere,

denen NIP-OA appliziert wurde, zeigen dabei mehr Läsionen als die mit HGG. Das könnte bedeuten, daß auch das applizierte Protein selbst einen Einfluß auf die Schleimhaut und die Ausbildung von Läsionen hat. Trifft dies zu, muß jedoch der ganze Versuch auch unter folgendem Aspekt betrachtet werden: Wenn NIP-OA eigenständig einen schädigenden Einfluss auf die Tunica mucosa entfaltet, wäre der Effekt einer Sensibilisierung und anschließender intragastraler Stimulierung der Versuchstiere größer als vorher angenommen, da sie ebenfalls mit NIP-OA behandelt wurden und - bedingt durch das verwendete Protein - die Läsionen ohne vorherige Sensibilisierung dann wahrscheinlich zahlreicher aufgetreten wären.

Das bevorzugte Auftreten der Läsionen auf den Schleimhautfalten könnte in der Tatsache liegen, daß bei leerem Magen, dem Alkohol appliziert wird, die Schleimhautfalten am ehesten in Kontakt mit dem nekrotisierenden Agens kommen. Nachdem Flüssigkeiten den Magen relativ schnell passieren, kommen die anderen Teile des Magens evtl. überhaupt nicht oder nur teilweise mit dem Alkohol in Berührung.

Bei Kontrollgruppe V, der Gruppe, die ausschließlich Alkohol intragastral erhalten hatte, treten z. T. differierende Defekte auf, als bei den anderen Gruppen. Bei einigen Tieren fehlen die streifenförmigen Läsionen, dafür treten punkt- und spritzerartige, teilweise aber auch sehr diffuse Defekte auf. Eine mögliche Erklärung liegt in einem fehlenden Muskeltonus, der Magen ist schlaff, dadurch fehlt die Faltenbildung der Schleimhaut und deren bevorzugter Kontakt mit dem Alkohol. Vielleicht führt das vorher intragastral applizierte Protein bei den anderen Gruppen zu einer Kontraktion des Magens, obwohl dessen Volumen relativ gering war (1 ml).

Das Antrum reagiert insgesamt bei allen Gruppen anders als der Corpus, die Läsionen bestehen makroskopisch hauptsächlich in einer diffusen Rötung, es gibt keine so deutlich abgesetzten Defekte. Nachdem hier die Falten fehlen und das Lumen enger wird, kommt kein Teil des Antrums bevorzugt mit dem Alkohol in Kontakt, er läuft wahrscheinlich relativ gleichmäßig in das Duodenum ab.

### Lichtmikroskopische Untersuchungen der gastralen Schleimhaut

Die Tunica mucosa von unbehandelten Kontrolltieren (Gruppe K VI) weist keinerlei von den Beschreibungen von HELANDER und HIRSCHOWITZ (1972), WATTEL (1977), ITO (1981) abweichende Befunde auf. Bei den Tieren, die Alkohol intragastral erhalten hatten, sind hingegen bei allen Gruppen gleichartige Veränderungen vorhanden. Diese lassen sich in 3 verschiedene Grade einteilen: 1. Oberflächliche Erosionen der Lamina epithelialis mucosae mit Veränderungen der Foveolae gastricae, 2. Tiefe Läsionen der Lamina propria mit Einbeziehung des Bindegewebes und der Drüenschläuche und 3. Gefäßwirkung des Alkohols, stark gefüllte, thrombosierte Gefäße und Hämorrhagien.

LACY (1985) teilt im Gegensatz dazu die Wirkung von absolutem Alkohol auf die Schleimhaut in 2 Haupttypen ein: 1. Oberflächliche Defekte interfoveolär und in den Foveolae gastricae und 2. Nekrotische Läsionen mit fokalen Regionen vaskulärer Stase, Hämorrhagien und Nekrosen bis tief in die Tunica mucosa.

Im vorliegenden Versuch sind zwar in den tiefen Nekrosebereichen meist auch stark gefüllte Gefäße mit Hämorrhagien vorhanden, diese treten jedoch auch bei oberflächlicheren Defekten und in geringem Umfang auch separat auf. Die Gefäßwirkung des Alkohols wurde deshalb als eigenständig, und nicht unbedingt gebunden an nekrotische Areale angesehen. Der Beweis dafür, daß die stark gefüllten Gefäße ein Zeichen für vaskuläre Stase und nicht für erhöhten Blutfluß darstellen, wurde von GUTH (1984) erbracht. Sie stellten durch Fluoreszenzmikroskopie nach vorheriger Injektion von Fluorescein - gekoppeltem Albumin fest, daß sich in den nekrotischen Arealen der Magenschleimhaut keine Fluoreszenz in den Gefäßen nachweisen läßt, diese jedoch in Gebieten mit intakter Schleimhaut vorhanden war.

Hierbei stellt sich die Frage, warum greift der Alkohol die gastrale Mukosa nicht überall gleichmäßig an, wie kommt es zu den abgesetzten Nekrosegebieten? Im vorliegenden Versuch wurde den Tieren ein Volumen von 1 ml appliziert, GUTH (1984) verwendeten 0,5 ml, möglicherweise kommen Teile der Schleimhaut bei dieser geringen Menge mit dem Alkohol gar nicht in Berührung. LACY und ITO (1984) verwendeten jedoch 4 ml, wobei Ösophagus und Duodenum der Tiere

vorher ligiert worden waren. Hier wäre nur die unterschiedliche Dicke der Schleimschicht noch eine mögliche Erklärung (ALLEN et al. 1984). Demnach durchdringt der Alkohol an Stellen mit geringer Dicke die Schleimschicht und schädigt die Zellen der gastraln Mukosa. Damit wäre eine Erklärung für das Zustandekommen der oberflächlichen Erosionen in der Schleimhaut gegeben.

Bei den tiefen Läsionen stellt sich die Frage, ob diese ihren Ausgang nicht von den Gefäßveränderungen nehmen. Dafür sprechen die keilförmig in die Tiefe der Tunica mucosa reichenden Nekrosen. SZABO et al. (1986) untersuchten mit Monastral Blau Suspension und Evans Blau als Tracer die Wirkung von 100%-igem Alkohol auf die Gefäße. Sie zeigten, daß es schon 1 min nach der Alkoholapplikation zu Veränderungen in der Gefäßwand und deren Permeabilität, außerdem zu einer Senkung des Blutflusses und Stase in den Gefäßen kommt. Die Autoren gehen deshalb davon aus, daß die Gefäßveränderungen am Anfang der Nekrosen in der Tunica mucosa stehen. Dies wäre auch eine Erklärung dafür, daß im vorliegenden Versuch auch Gefäßveränderungen ohne tiefe Läsionen beobachtet wurden, möglicherweise kam es durch die relativ frühzeitige Tötung des Tieres nicht mehr zur Ausprägung dieser nekrotischen Areale.

Auch bei der mikroskopischen Betrachtung sind die Läsionen bei allen Tieren, die Alkohol intragastral erhielten, qualitativ gleich (s.o.), quantitativ unterscheiden sie sich jedoch. Die Versuchstiere weisen weniger Veränderungen auf als die Kontrolltiere. Dies spricht wiederum für einen Schutzmechanismus der Versuchstiere, der eingreift, bevor die Zellen der gastraln Mukosa mit dem Alkohol in Kontakt kommen. Hierfür kommt vor allem die Schleimschicht in Frage. Es wäre denkbar, daß durch eine Sensibilisierung die Produktion auch endogener Prostaglandine erhöht wird. Prostaglandine bewirken eine Verbesserung der Mikrozirkulation (GUTH, 1984) und eine gesteigerte Schleimproduktion (BICKLE/KAUFFMANN, 1981, GARNER et al., 1983, ALLEN et al., 1984). SZABO et al. (1986) zeigten, daß die oben beschriebenen alkoholbedingten Veränderungen in der Gefäßwand durch Prostaglandinapplikation verhindert werden können. Nachdem jedoch im vorliegenden Versuch auch bei den Versuchstieren (V I und II) stark gefüllte Gefäße und Hämorrhagien auftraten, kann der Schutzeffekt

der Sensibilisierung nicht oder nicht ausschließlich auf eine Erhöhung der endogenen Prostaglandinproduktion zurückgeführt werden.

Ebenso wie bei der makroskopischen Beurteilung der Läsionen ergeben sich auch mikroskopisch zeitliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Tiere, die 1/2 Std nach Alkoholapplikation getötet worden waren, zeigen auch hier mehr Defekte als diejenigen, die erst nach 1 Std getötet wurden. Offenbar sind auch schon nach 1/2 Std Reparationsmechanismen im Gange, da die Lamina propria mucosae auch bei Gruppe V I und K I (1/2 Std Alkohol) z. T. von relativ flachen, isoprismatischen Zellen bedeckt ist. Das heißt, daß Zellen aus dem Halsbereich der Schlangendrüsen nach oben gewandert sein müssen. Diese Wanderung stellten MOFRIS und HARDING (1984) bereits 10 min nach einem Insult fest. Inwieweit Unterschiede bezüglich der tiefen Nekrosen auf Reparationsprozesse zurückzuführen sind, ist fraglich, da diese nicht einfach durch Zellwanderung repariert werden können. Nachdem bei diesen Veränderungen oft eine Zerstörung von proliferierenden Einheiten (potentielle Stammzellen) stattgefunden hat, können sie auch durch eine Erhöhung der Mitoserate nicht innerhalb der kurzen Zeit wiederhergestellt werden. Nach BLOM und HELANDER (1981) und LACY (1985) werden zur Reparation solchermaßen geschädigter Schleimhaut mehrere Tage bis Wochen und Monate benötigt. SCHMIDT et al. (1985) stellten fest, daß die Tiefe der Verletzungen in der Magenschleimhaut nach Vorbehandlung mit Prostaglandinen nach 1 Std geringer war, als 20 min nach der Applikation von Alkohol. Es handelte sich jedoch hierbei nur um die Zellen der Lamina epithelialis. WHITTLE et al. (1986) führten dieses Ergebnis darauf zurück, daß die Stammzellen der Halsregion nach Vorbehandlung mit Prostaglandinen weniger betroffen waren und deshalb die Reparation der Oberfläche schneller vonstatten gehen konnte.

Das Antrum unterscheidet sich auch bei der mikroskopischen Betrachtung von den Verhältnissen im Corpus, dabei sind hier insgesamt mehr tiefe Läsionen vorhanden. Die Schleimhaut wirkt durch den größeren Anteil der Foveolae an der Tunica mucosa auch bei nur oberflächlichen Defekten stärker geschädigt. Keilförmige Läsionen fehlen hier, dafür sind diese meistens breiter. Die

Einzelläsionen sind weniger voneinander abgesetzt, das Antrum ist oft insgesamt betroffen, intakte Gebiete sind relativ selten. Möglicherweise wirken hier mehrere Faktoren zusammen. Durch das engere Lumen der Schlauchdrüsen und die fehlenden Schleimhautfalten wird die Angriffsfläche auf der Tunica mucosa für den Alkohol größer, die weiten Foveolae ermöglichen ein Hineinlaufen der Flüssigkeit.

Wie im Corpus sind auch hier die Schädigungen bei den Versuchstieren geringer als bei den Kontrolltieren, der Unterschied zwischen 1/2 und 1 Std ist jedoch wesentlich kleiner. Dies spricht für eine gleiche Wirkung der Sensibilisierung wie im Corpus, aber auch dafür, daß eine Reparatur des Gewebes in der kurzen Zeit wohl nicht möglich ist.

Kontrollgruppe K V, die Gruppe, die ausschließlich Alkohol erhalten hatte, weist im Antrum sowohl weniger oberflächliche als auch weniger tiefe Defekte auf als die anderen Gruppen. Im Corpus ist dies jedoch umgekehrt. Wie schon bei der makroskopischen Betrachtung erörtert, ist möglicherweise der fehlende Muskeltonus der Grund für dieses Verhalten. Dadurch könnte es zu einer längeren Verweildauer des Alkohols mit nachfolgender Resorption im Corpus kommen und folglich zu einer vergleichsweise geringeren Schädigung des Antrums.

#### Untersuchungen der Lektinbindung an der gastral Schleimhaut

In der vorliegenden Arbeit wurde auch die Bindung verschiedener Lektine an die exokrinen Zellen der Magenschleimhaut untersucht. Bislang sind derartige Studien an der Ratte nur mit einzelnen Lektinen bekannt (KUHLMANN/PESCHKE, 1984, SUGUNUMA et al., 1985).

Nachdem Lektine jeweils eine Spezifität für bestimmte Zucker besitzen, wurde der mögliche Einfluß einer Sensibilisierung qualitativ und quantitativ auf die Glykoproteine des Magenschleims und der Tunica mucosa geprüft. Qualitative Unterschiede wurden dabei mit Hilfe der unterschiedlichen Bindung verschiedener Lektine an die jeweiligen Zellen, quantitative durch die Intensität der Bindung (hier durch die Fluoreszenz) festgestellt. Dabei ist die qualitative Beurteilung der quantitativen überlegen, da zwar objektiv festgestellt werden kann,

ob eine Bindung stattgefunden hat, eine Quantifizierung der Fluoreszenz aber immer subjektiv ist. Zur Beurteilung der Intensität wurde die von KESSIMIAN et al. (1986) eingeführte Gradation von 0 bis +++ verwendet.

Da die Fixierung einen Einfluß auf die Lektinbindung hat, wurden entsprechende Vorversuche durchgeführt. Bei den unfixierten Gefrierschnitten war die Fluoreszenz zwar intensiv, aber die Erhaltung der Einzelzellen war schlechter als bei Paraffinschnitten. Zu demselben Ergebnis waren auch KUHLMANN und PESCHKE (1984) gekommen. Beim Vergleich  $\text{HgCl}_2$  fixierten Gewebes in Bouin - Lösung fixierten Schnitten war zwar die Fluoreszenz bei der  $\text{HgCl}_2$  Methode geringfügig intensiver, es wurde jedoch aus präparatorischen Gründen von diesem Verfahren Abstand genommen und eine Fixierung mit Bouin - Lösung gewählt. KUHLMANN und PESCHKE (1984) verglichen in ihren Untersuchungen auch direkte Lektinnachweismethoden mit indirekten und kamen zu dem Ergebnis, daß die indirekten den direkten in ihrer Empfindlichkeit überlegen sind. Die geringste Empfindlichkeit wurde beim direkten Nachweis FITC gebundener Lektine an formalinfixiertem Gewebe beobachtet. Diese Methode wurde wegen ihrer einfachen Anwendung in der vorliegenden Untersuchung angewandt, die verwendete Konzentration lag jedoch mit 0,1 mg/ml erheblich über der von KUHLMANN und PESCHKE (1984) angegebenen Minimalkonzentration für formalinfixierte Gewebe von 0,0012 mg/ml.

SUGUNUMA et al. (1985) untersuchten die Bindung von HPA und RCA 1 an die Epithelzellen der gastralen Schleimhaut, sie verwendeten dazu Biotin gebundene Lektine und einen Biotin - Avidin - Peroxidase Komplex. Die Autoren stellten eine starke Bindung von HPA an die Nebenzellen der Fundusdrüsen Schleimhaut fest, die anderen Zellen waren vernachlässigbar schwach angefärbt. Sie folgerten daraus spezifische Markereigenschaften von HPA für die Nebenzellen. Elektronenmikroskopisch ließ sich diese Bindung (mit Hilfe von "colloidal gold particles" = CGP gebundenen Lektinen) an die Schleimgranula sowie die apikalen und lateralen Oberflächenmembranen genauer lokalisieren. Mit RCA 1 zeigten Nebenzellen und Parietalzellen eine deutliche Färbung, die Zellen an der Ober-

fläche der Magenschleimhaut und in den Foveolae waren nur hingegen schwach angefärbt. Die Lokalisation des Lektins in den Nebenzellen war hier die gleiche wie bei der Färbung mit HPA, bei den Parietalzellen reagierten vorwiegend die Membranen der sekretorischen Canaliculi mit dem Lektin.

Im vorliegenden Versuch reagieren die Zellen der Mukosa ganz ähnlich. HPA zeigt eine deutliche Fluoreszenz an Nebenzellen, die Epithelzellen fluoreszieren relativ schwach, andere Zellen überhaupt nicht. RCA 1 bindet sich v. a. an Parietalzellen und Nebenzellen, wobei die Fluoreszenz bei letzteren stärker ist. Die Epithelzellen der Oberfläche und der Foveolae zeigen eine nur schwache Fluoreszenz. KUHLMANN und PESCHKE (1984) untersuchten die Bindung von GS 1 auf die Zellen der gastralen Schleimhaut und verglichen unterschiedliche Fixierungs- und Lektinnachweismethoden. In ihren Untersuchungen reagierten die Parietalzellen mit diesem Lektin, die Nebenzellen nur nach Vorbehandlung mit  $\text{HJO}_4^-$ . Nach dieser Vorbehandlung läßt sich auch bei den Epithel- und den Hauptzellen eine schwach positive Reaktion feststellen. Im vorliegenden Versuch hingegen zeigen die Parietalzellen eine mäßige, die Nebenzellen (ohne Vorbehandlung) sogar eine etwas intensivere Fluoreszenz. Alle anderen Zellen sind negativ.

Die Kohlenhydratketten der Glykoproteine im Magenschleim können nach ALLEN (1981) folgende Zucker enthalten: N-Acetylgalaktosamin, N-Acetylglukosamin, Galaktose, Fucose und Sialinsäuren, jedoch keine Mannose, Glucose oder Uronsäure. Sie unterscheiden sich damit von den membrangebundenen Glykoproteinen und den Glykolipiden, d. h. der von den Zellen produzierte Schleim kann bezüglich der Lektinbindung anders reagieren als die Zellen selbst. KATSUYAMA und SPICER (1978) stellten eine Bindung von Peroxidase gebundenem Con A an die Nebenzellen der Fundusdrüsen Schleimhaut fest und schlossen daraus auf einen hohen Mannose Gehalt der Zellen. Diese Ergebnisse lassen sich durch die vorliegenden Untersuchungen bestätigen, wobei sich hier auch der Magenschleim mit Con A anfärbt. Andererseits hat Con A verschiedene Spezifitäten in der Reihenfolge  $\alpha$  Mannose,  $\alpha$  D Glucose und N-Acetylglukosamin, sodaß eine Bindung an die Zellen nicht unbedingt auf das Vorhandensein von

Mannose hinweisen muß. Die Sequenz, der Bindungstyp und die maximal mögliche Zahl der Zuckerreste sind genetisch festgelegt, die Anzahl der Zucker pro Kohlenhydratkette und die Anzahl der Kohlenhydratketten pro Glykoproteinmolekül variiert jedoch (ALLEN, 1981). Diese "Mikroheterogenität" kann entweder durch Unterschiede in der Biosynthese der Kohlenhydratketten oder auch durch eine Modifikation durch endogene, hydrolytische Enzyme hervorgerufen werden. Im vorliegenden Versuch wurde eine Qualitätsänderung der sezernierten Schleimsubstanzen unter den verschiedenen Versuchsbedingungen (intra-gastrale Alkohol- und Proteinapplikation, vorherige Sensibilisierung) nachgewiesen.

Beim Vergleich der unbehandelten Kontrolltiere mit den anderen Gruppen (sensibilisierte Kontrolltiere, Versuchstiere) zeigt sich insgesamt eine deutlichere Fluoreszenz bei letzteren. Dies ist wahrscheinlich auf die Wirkung des Alkohols zurückzuführen. Alkohol bewirkt allgemein eine Sekretionssteigerung, d.h. eine höhere Aktivität der exkretorischen Zellen verbunden mit einer vermehrten Synthese von Glykoproteinen. Dies wiederum führt zu einer intensiveren Fluoreszenz. Die Unterschiede zwischen den sensibilisierten Kontrolltieren und den Versuchstieren hingegen sind weniger deutlich, der Alkohol könnte den Sensibilisierungseffekt überlagern. Die gesteigerte Schleimproduktion ist bei den Versuchstieren - wie lichthistologisch nachgewiesen - deutlicher als hier. Möglicherweise ist die Lektinbindung auch bezüglich quantitativer Parameter weniger aussagekräftig als bei qualitativen. Insgesamt zeigt sich aber doch eine intensivere Fluoreszenz der Nebenzellen und des Magenschleims im Corpus der Versuchstiere. Im Antrum sind es vor allem die Epithelzellen an der Oberfläche und in den Foveolae, die stärker fluoreszieren als bei Kontrolltieren.

Sowohl im Corpus wie auch im Antrum nimmt die Lektinbindung an die Epithelzellen mit der Zeit zu. Die Intensität der Fluoreszenz bei den Parietalzellen ändert sich nur bei den Versuchstieren mit der Zeit, sie nimmt ebenfalls nach 1 Std zu. Auch wenn die tatsächlichen Unterschiede zwischen den Gruppen relativ gering sind, ist die Lektinbindung an die Zellen der gastralen Mukosa zwischen den Einzeltieren doch erstaunlich konstant.

Die fluoreszenzmikroskopischen Ergebnisse bei den unbehandelten Kontrolltieren stimmen mit den Untersuchungen anderer Autoren (KATSUYAMA/ SPICER, 1978, KUHLMANN/PESCKE, 1984, SUGUNUMA et al., 1985) überein. Deshalb kann aus den vorliegenden Versuchen folgendes Ergebnis gezogen werden:

Die Fluoreszenz der schleimproduzierenden Zellen nimmt nach Alkoholapplikation zu, sie ist nach Sensibilisierung mit einem intragastralen Stimulus etwas stärker als bei den Kontrolltieren (mit Sensibilisierung, aber ohne adäquaten Stimulus), und sie nimmt mit der Zeit zu. Insofern werden die Ergebnisse der lichtmikroskopischen Untersuchungen durch die Lektinhistochemie bestätigt.

#### Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der gastral Schleimhaut

Anhand der unterschiedlichen Methoden der lichtmikroskopischen Untersuchungen konnte eine Sekretionssteigerung der schleimproduzierenden Epithelzellen in der Corpus- und Antrumschleimhaut nachgewiesen werden. Morphologische Veränderungen an diesen Zellen, aber auch an den Haupt- und Belegzellen wurden zusätzlich elektronenmikroskopisch untersucht .

Die vorliegenden Ergebnisse weisen auch in Nebenzellen und den Epithelzellen der Oberfläche sowie in den Foveolae gastricae auf eine Steigerung der zellulären sekretorischen Aktivität. Dies drückt sich bei allen mit Alkohol behandelten Tieren gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren durch die Größe und die Anzahl der Sekretionsgranula aus. Bei den Versuchstieren verlaufen diese Veränderungen stets ausgeprägter als bei den sensibilisierten Kontrolltieren, bei ihnen zeigt sich auch - im Gegensatz zu den Kontrolltieren - eine deutliche Reaktion von Haupt- und Belegzellen.

Nach GROSSMAN (1981) verursachen hypertone Lösungen von Alkohol eine Sekretionssteigerung bei den Belegzellen, wahrscheinlich durch die Freisetzung von Gastrin. Dadurch und durch die direkte Wirkung von Alkohol auf die Zellen der Tunica mucosa kommt es auch zu einer vermehrten Sekretion schleim-

produzierender Zellen. Eine erhöhte HCl Produktion könnte jedoch auch durch die Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen ausgelöst werden. Alkoholeinwirkung verursacht eine massive Degranulation von Mastzellen, die Schädigung der Gefäßwandendothelien wird beispielsweise durch Leukotrien C<sub>4</sub>, einem Mastzellenprodukt, hervorgerufen (GUTH, 1986). Durch H<sub>1</sub>-Antagonisten können auch die alkoholbedingten hämorrhagischen Läsionen verhindert werden (SZABO, 1986).

Alkohol verursacht demnach bei beiden Gruppen (Versuchstiere und sensibilisierte Kontrolltiere) eine Steigerung der Sekretion von HCl, damit auch von Pepsinogen und eine vermehrte Schleimsekretion.

TEICHMANN (1983) konnte zeigen, daß eine Sensibilisierung und anschließende intragastrale Stimulierung mit demselben Protein zu einer Gastrinfreisetzung aus den G - Zellen des Antrums führt. Diese beginnt 5 min nach Applikation des Proteins, hält 30 min lang an und kehrt nach 60 min wieder auf basale Werte zurück. Durch rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen wurde festgestellt, daß es außerdem zu einer vermehrten Sekretion von Schleim kommt. STEUER (1985) zeigte mit Hilfe elektronenmikroskopischer Untersuchungen, daß die Größe der Schleimgranula bei sensibilisierten Tieren 5 min nach intragastraler Applikation des Proteins abnimmt und es zu einer vermehrten Sekretion von Schleimpartikeln ins Drüsenlumen kommt.

Bei den Versuchstieren konnten zusammenfassend folgende Ergebnisse erhoben werden: 1. in den Belegzellen eine Vermehrung von intrazellulären Sekretkapillaren und deren Öffnung ins Drüsenlumen, 2. in den Hauptzellen keine Größenabnahme der Granula sowie stets mehrere Golgi - Felder und 3. in den schleimproduzierenden Zellen ebenfalls keine Größenabnahme der Granula und eine deutliche Exocytose ins Lumen. Bei den sensibilisierten Kontrolltieren hingegen sind nur wenig offene Sekretkapillaren in den Belegzellen vorhanden, die Hauptzellen zeigen keine Veränderungen gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren, die Granula der schleimproduzierenden Zellen nehmen in Größe und Anzahl ab. Diese Ergebnisse sprechen für eine Gastrinfreisetzung durch

Sensibilisierung und anschließende Stimulierung. Damit werden die Untersuchungsergebnisse von TEICHMANN (1983) und STEUER (1985) grundsätzlich bestätigt.

Die Größenabnahme der Granula weist auf einen Anstieg der Sekretion und eine vermehrte Ausschleusung neugebildeter Granula vor Erreichen ihrer normalen Größe. Die Tatsache, daß diese bei den Versuchstieren im Gegensatz zu den Kontrolltieren nicht abnimmt, spricht für eine erheblich höhere Syntheseleistung der Zellen.

Mit der Zeit (von 1/2 auf 1 Std) nimmt die Sekretion bei den Versuchstieren noch zu und zwar bei allen exokrinen Zellen der Tunica mucosa. Die Sekretkapillaren der Belegzellen sind stärker geöffnet als nach 1/2 Std, die Granula der schleimproduzierenden Zellen bleiben in Größe und Anzahl jedoch gleich. Das bedeutet aber, daß kontinuierlich Schleim produziert und sezerniert wird. Die eigenen Ergebnisse zeigen aber auch, daß der von TEICHMANN (1983) aufgezeigte immunologisch - gastrale Mechanismus auch für die vorliegenden Modellversuche aktiviert wird.

Nach Untersuchungen von TEICHMANN (1983) fällt der Gastrinspiegel 30 min nach der Stimulation wieder ab. Die Tiere in dem vorliegenden Versuch bekamen jedoch 15 min nach Proteinapplikation Alkohol intragastral verabreicht. Dadurch wird der Abfall des Gastrinspiegels möglicherweise hinausgezögert. Auch die Histaminfreisetzung aus den Mastzellen könnte eine verlängerte HCl- und damit auch Pepsinsekretion und eine erhöhte Schleimproduktion bewirken.

Die bei 2 sensibilisierten Kontrolltieren beschriebenen Veränderungen, weite Spalträume innerhalb des rauen ER und Kernpyknosen könnten auf eine extrem gesteigerte Sekretion der Zellen durch die Einwirkung des Alkohols mit ihrer Erschöpfung und anschließendem Zelltod deuten. Eine Schädigung der Zellen durch die direkte Einwirkung des Alkohols ist weniger wahrscheinlich, da nicht alle

Zellen eines Schnittes betroffen und diese Veränderungen in der Tiefe der Drüenschläuche lokalisiert sind. Zudem sind vorwiegend Hauptzellen betroffen.

### Morphometrische Untersuchungen an der gastralen Schleimhaut

Zur Quantifizierung der makroskopischen Beurteilung der gastralen Schleimhaut sind in der Literatur verschiedene Methoden beschrieben: BOMMELAER und GUTH (1979) stellten einen Bewertungsmaßstab auf, der je nach Größe und Anzahl der Läsionen 5 Grade umfaßte: 0 = keine Schädigung, 1 = Petechien auf der Oberfläche, 2 = Erosionen - 1 mm, 3 = Erosionen 1 - 2 mm, 4 = Erosionen 2 - 4 mm, und 5 = Erosionen größer als 4 mm. OKABE et al. (1983) stellten einen "ulcer index" auf, der linear nach der Fläche der Ulzera eingeteilt wurde, MORRIS et al. (1984) verbesserten diesen durch Fotografie der geschädigten Mukosa und anschließende Planimetrie der Läsionsflächen. Die mittlere Läsionslänge wurde von GLAVIN (1980) zur Beurteilung herangezogen.

Um einen objektiven Maßstab zu bekommen, wurden in den vorliegenden Untersuchungen die Längen der Ulzera (streifenförmige Hämorrhagien bei alkoholbedingten Läsionen) gemessen. In diesem Versuch wurde die Formel  $S_L = (L/10)^{0,5}$  für die Einteilung in einen Bewertungsmaßstab verwendet,  $L/10$  wegen der Einteilung von 0 - 3, der Exponent von 0,5 resultiert aus der Messung von Längen/Fläche. Damit konnte ein besserer Vergleich und eine Korrektur von Extremwerten vorgenommen werden.

Die makroskopische Beurteilung der Magenschleimhaut wird durch die Längenmessung der Läsionen bestätigt und in wesentlichen Punkten entscheidend ergänzt. Die Längen der Läsionen sind bei Versuchstieren deutlich kürzer als bei sensibilisierten Kontrolltieren (K I und II). Bei letzteren sind diese wiederum kürzer als bei den nichtsensibilisierten Kontrollen (K III und IV). Durch die Einführung eines Bewertungsmaßstabes zur Korrektur von Extremwerten verschwindet der Unterschied zwischen Tieren der Gruppe V II und K II.

Die Bewertung struktureller Veränderungen wurden nach einem von LACY und ITO (1982) Bewertungsmaßstab aufgestellten subjektiven Läsionsindex

vorgenommen. Auch SCHMIDT et al. (1985) hatten ihn verwendet. Diese Einteilung umfaßte für: 0 = keine Schädigung, 1 = Schädigung der Zellen an der luminalen Oberfläche, 2 = Schädigung der Zellen an der Oberfläche und in den Foveolae, 3 = Schädigung der Zellen in den Foveolae und der Drüsenzellen und 4 = tiefe Nekrosen der Drüsenschläuche. Dieser Bewertungsmaßstab wurde in der vorliegenden Arbeit modifiziert und weiterentwickelt.

Zuerst wurde eine Einteilung in oberflächliche und tiefe Läsionen unternommen, es ergaben sich jedoch bezüglich der oberflächlichen Läsionen keine Unterschiede zwischen den Gruppen, die Alkohol erhalten hatten. Im weiteren wurden diese auch nicht mit den Bewertungsmaßstäben 1 und 2 beurteilt. Tiefe Läsionen schlossen Veränderungen vom Bewertungsmaßstab 3 und 4 ein. Dabei wurde nicht nach betroffenen Zellpopulationen, sondern allein nach der flächenhaften Ausdehnung der Veränderungen (+ bis +++) unterschieden.

LACY und ITO (1982) maßen die Länge der jeweils beurteilten Schnitte mit einem Meßokular und addierten die Läsionen. Es wurden für jede Ratte folgende Daten festgehalten: die mittlere Länge der untersuchten Mukosa, der Prozentsatz der geschädigten Mukosa ohne Berücksichtigung der jeweils angegebenen Gradation und der Prozentsatz der einzelnen Läsionstypen.

In den vorliegenden Versuchen wurde die Länge der ausgewerteten Schnitte mit Hilfe der elektronischen Bildauswertung gemessen. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, daß die Schleimhautfalten elektronisch exakt vermessen werden können. In Übereinstimmung mit LACY und ITO (1982) wurde für jede Ratte ein Mittelwert der Läsionen / Schnittlänge gebildet. Jedoch wurden die Läsionen in Indexzahlen und nicht in Prozent an der Gesamtfläche verglichen.

Eine weitere Möglichkeit zur Quantifizierung mikroskopisch erkennbarer Läsionen ist die Planimetrie. Mit diesem Verfahren hatten MORRIS et al. (1984) die flächenhafte Ausdehnung der makroskopisch sichtbaren Läsionen auf der Oberfläche der Magenschleimhaut gemessen.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Ausdehnung der Defekte im histologischen Schnitt durch elektronische Bildauswertung nach dem Prinzip der Flächenintegration bestimmt. Mit dieser Methode kann eine größere Genauigkeit

erzielt werden als mit den bisher beschriebenen Läsionsindices, eine subjektive Bewertung wird vollständig ausgeschaltet.

Vergleicht man die Ergebnisse der beiden Methoden, so weichen die Einzelwerte der Ergebnisse zwischen den Gruppen zwar voneinander ab, das Ergebnis des subjektiven Läsionsindex wird jedoch grundsätzlich durch die elektronische Bildauswertung bestätigt.

Die morphometrische Auswertung der histologischen Schnitte bestätigt im wesentlichen die schon bei der mikroskopischen Betrachtung festgestellte Tendenz. Der subjektive Läsionsindex ergibt bei den oberflächlichen Werten nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen. Diese lassen sich wahrscheinlich durch die direkte Einwirkung des Alkohols auf die Zellen der gastralen Tunica mucosa zurückführen und sind offenbar durch eine Sensibilisierung nicht beeinflussbar. Hierbei sind die Reaktionen im Corpus und im Antrum gleich. ITO und LACY (1984) und GUTH (1984) stellten fest, daß die oberflächliche Schädigung der Schleimhaut auch durch Prostaglandinapplikation nicht beeinflussbar ist.

Beim Vergleich des mikroskopischen Läsionsindex mit der makroskopischen Auswertung ergeben sich einige Differenzen: Das Verhältnis zwischen Versuchs- und Kontrolltieren (V I und K I bzw. V II und K II) ist bei der mikroskopischen Auswertung deutlich größer, d. h. die Versuchstiere haben nur jeweils die Hälfte der Läsionen gegenüber den Kontrolltieren. Dieser Unterschied beträgt bei der makroskopischen Auswertung hingegen nur 1/5 bis 1/3. Die Differenz zwischen den beiden Auswertungsmethoden kann jedoch damit erklärt werden, daß makroskopisch nur die streifenförmigen Hämorrhagien sichtbar sind. Diese beruhen auf der Gefäßwirkung des Alkohols (GUTH, 1986, SZABO et al., 1986) und nicht auf der direkten Einwirkung des Alkohols auf die Oberfläche der Schleimhaut. Die beobachtete epitheliale Protektion der gastralen Schleimhaut gegen die Einwirkung des Alkohols bei den Versuchstieren im Gegensatz zu den Kontrolltieren ist vorwiegend auf eine vermehrt Schleimsekretion und damit einen

reduziertem Kontakt der Oberfläche mit Alkohol zurückzuführen. Dadurch erscheint der Unterschied makroskopisch geringer.

Der Einfluß der zeitlichen Differenz zwischen Versuchs- und Kontrollgruppen ist mikroskopisch geringer. Die Unterschiede zwischen sensibilisierten und nicht-sensibilisierten Kontrolltieren sind bei der makroskopischen Beurteilung hingegen erheblich größer als im histologischen Schnitt.

Diese Gruppenunterschiede werden durch die Ergebnisse der elektronischen Bildauswertung noch deutlicher als bei der Beurteilung durch den subjektiven Läsionsindex. Zwischen der Versuchsgruppe V I und der Kontrollgruppe K I beträgt der Faktor 4,5, Tiere der Gruppe V II nach 1/2 Std Alkoholapplikation weisen nur 1/4 der Läsionsfläche von K II auf.

Der Einfluß der zeitlichen Unterschiede hingegen ist bei beiden Methoden fast gleich, die Differenz zwischen sensibilisierten und nichtsensibilisierten Kontrollgruppen erscheint dagegen nach elektronischer Bildauswertung der Schleimhautproben größer.

Im Antrum ist die Differenz zwischen den verschiedenen Gruppen ebenfalls nach elektronischer Bildauswertung größer als bei Anwendung des subjektiven Läsionsindex, insgesamt jedoch geringer als in der Fundusdrüsen Schleimhaut.

Die elektronische Bildanalyse macht eine gewisse Diskrepanz zwischen makroskopischer und mikroskopischer Beurteilung der Schleimhaut deutlich. Diese Beobachtung wurde auch von LACY und ITO (1982) gemacht, die feststellten, daß z.B. Vorbehandlung mit Prostaglandinen die makroskopisch sichtbaren hämorrhagischen Läsionen verhindert, nicht aber das Auftreten mikroskopischer Defekte. Auch bei Reparationsprozessen der Magenschleimhaut ist das Verschwinden von makroskopisch sichtbaren, streifenförmigen Häorrhagien nicht mit einer Restitution des Gewebes gleichzusetzen (LACY/ITO, 1984, OHTSUKI et al., 1984).

Nachdem die bisher beschriebenen Methoden zwar geeignet sind, die durch Alkohol verursachten Läsionen zu quantifizieren, aber immer jeweils entweder die makroskopische oder aber die mikroskopische Auswertung zugrunde liegt, wurde in diesen Untersuchungen nach einem Weg gesucht, um beide Betrachtungsweisen zu kombinieren. Es wurden deshalb die elektronisch gemessenen Flächen der mikroskopischen Defekte soweit wie möglich den makroskopisch erkennbaren Läsionen zugeordnet und mit den jeweiligen gemessenen Längen der makroskopischen Defekte das Volumen der Läsion bestimmt. Dabei wurde auf eine sichere Identifizierung der Defekte geachtet. Darüberhinaus wurde die Messung der Fläche an unterschiedlichen Stellen vorgenommen, da die Läsionen nicht überall gleich tief waren. Eine weitere Schwierigkeit dieser Methode war, daß der Prozentsatz der rechnerisch ermittelten Volumina nicht bei jeder Ratte gleich war. Als Ursache muß die Schnittführung und die ungleichmäßige Verteilung der Läsionen über die gesamte Fläche der Magenschleimhaut angenommen werden. Deshalb war es erforderlich, die ermittelten Volumina auf die Gesamtlänge der sichtbaren Läsionen hochzuskalieren.

Die Einzelvolumina sind sehr unterschiedlich, je nachdem, ob die Läsionen punktförmig oder aber als streifenförmige Hämorrhagien auftreten. Die vorliegenden Ergebnisse machen deutlich, daß keinesfalls vom makroskopischen Erscheinungsbild auch auf das Volumen eines Schleimhautdefektes geschlossen werden kann. Auch LACY und ITO (1982) fanden, daß zwar mikroskopisch tiefe Läsionen vorhanden sein können, auch wenn sie makroskopisch nicht sichtbar sind, daß aber die streifenförmigen Hämorrhagien auch immer tiefe Nekrosen beinhalten. Im vorliegenden Versuch hingegen wies ein Tier aus der Versuchsgruppe, zwar makroskopisch sichtbare Läsionen auf, die sich mikroskopisch aber als relativ oberflächlich darstellten. Es waren nur die Zellen der Foveolae miteinbezogen.

Mit der Volumenberechnung der Schleimhautläsionen werden die Ergebnisse vorhergegangener Untersuchungen im wesentlichen bestätigt, die Unterschiede zwischen den Gruppen sind jedoch erheblich größer.

Auch der Einfluß der Zeitunterschiede (V I - V II und K I - K II) ist relativ groß, wobei die Differenz bei den Versuchstieren erheblich größer ist als bei den sensibilisierten Kontrolltieren. SCHMIDT et al. (1985) beschrieben die Reparation der Tunica mucosa nach Alkoholapplikation. Diese ging in der Gruppe nach vorheriger Prostaglandinapplikation wesentlich schneller vonstatten, als ohne, wobei aber die tiefen Nekrosen der Schleimhaut nicht in die Reparationsvorgänge miteinbezogen wurden. SCHMIDT et al. verwendeten eine ähnliche Einteilung für die Schwere der Läsionen wie LACY und ITO (1982). In ihren Untersuchungen waren auch Defekte bei denen alle Zellen an der Oberfläche und den Foveolae z. T. aber auch in den Drüsenschläuchen betroffen waren, in die Reparation einbezogen.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde nicht weiter differenziert, d. h. alle Läsionen, die die Drüsenschläuche miteinbezogen, wurden als tiefe Defekte klassifiziert und damit gemessen. Dieses könnte ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Reparation des Gewebes sein. Es würde aber auch bedeuten, daß eine Sensibilisierung, ebenso wie Prostaglandinapplikation, diese Reparation fördert. Eine mögliche Erklärung dafür wäre eine dickere Schleimschicht bei den Versuchstieren, die nach ALLEN et al. (1986) notwendig ist für Heilungsvorgänge. Es könnte aber auch durch die antigene Stimulierung eine verstärkte Schleimsekretion vor der Alkoholapplikation zu einer geringeren Schädigung der Mukosa und damit auch der Stammzellen im Mittelstück der Drüsenschläuche geführt haben. Die Reparationskapazität bei den Versuchstieren ist damit in jedem Fall erhöht.

Neben den Alkohol - induzierten Läsionen wurde auch die Schleimsekretion quantifiziert, es wurden dazu mehrere Möglichkeiten beschrieben. Nachdem die Schleimhaut für die histologischen Untersuchungen möglichst intakt erhalten werden sollte, kamen Aspirationsverfahren nicht in Frage. BICKEL und KAUFFMANN (1981) beschrieben die Verwendung einer Spaltlampe und eines Pachymeters. Durch die unterschiedlichen Brechungsindices wurde jeweils die Grenze Luft/Schleim und Schleim/Mukosa sichtbar gemacht, dadurch konnte die

Dicke der Schleimschicht mit dem Pachymeter gemessen werden. KERSS et al. (1982) verwendeten Mukosaschnitte mit einer Dicke von 1,6 mm. Sie betrachteten diese in einem Inversionsmikroskop mit Dunkelfeld oder mit Phasenkontrastbeleuchtung. Die Schleimschicht war dabei deutlich sichtbar, sodaß mit einem Meßokular die Dicke ermittelt werden konnte.

Im vorliegenden Versuch wurden die Schnitte mit PAS/Alzian Blau gefärbt. Diese Farbstoffe binden sich spezifisch an Mukopolysaccharide. Mit ihrer Hilfe kann auch der Mukopolysaccharidanteil in Magensaftaspiraten mittels Spektrophotometrie bestimmt werden (MANTLE/ALLEN, 1978, BOLTON et al., 1978). Die Schnitte wurden anschließend an repräsentativen Stellen fotografiert und mit einem elektronischen Bildauswertungssystem beurteilt. Dabei wurde der prozentuale Anteil der sich abhebenden Grauwerte (angefärbte Mukopolysaccharide) gemessen. Damit ist eine objektive Methode gefunden, um den der Tunica mukosa anhaftenden Magenschleim lokal semiquantitativ zu bestimmen.

Die Ergebnisse der Schleimmessung zeigen, daß generell je weniger Schleim vorhanden ist, umso mehr Läsionen auftreten. Dies bestätigt die Annahme, daß die Dicke der Schleimschicht eine ursächliche Rolle bei der Ausprägung von Läsionen spielt. Dieser Zusammenhang kann auch am Einzeltier nachvollzogen werden.

Mit Zunahme der Applikationsdauer des Alkohols ( von 1/2 auf 1 Std) nimmt die Schleimsekretion sowohl bei den Versuchstieren als auch bei den Kontrolltieren zu. Dies widerspricht auch nicht den Ergebnissen der elektronenmikroskopischen Untersuchungen da diese immer einen früheren Zeitpunkt im Ablauf der Sekretion wiedergeben, als es bei der Messung der Schleimschicht der Fall ist. Würde die Schleimschicht nach 1 1/2 Std nochmals gemessen, wäre die Dicke der Schleimschicht bis dahin vielleicht gleichgeblieben oder sogar etwas geringer. Eine Zunahme der Schleimschicht trotz gleichbleibender Produktion bei den Versuchstieren spricht auch dafür, daß der Schleim in diesem Fall nicht in gleichem Maße degradiert wird wie er sezerniert wird.

Im Antrum liegen die Werte der Schleimmessung insgesamt unter denen im Corpus. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Menge des Magenschleims in % der Meßfläche ermittelt wurde und die Antrumschleimhaut eine geringere Höhe aufweist als die Corpusschleimhaut.

Zusammenfassend wird aus diesen Untersuchungen deutlich, daß durch gastrale Applikation von Proteinen - nach vorheriger Sensibilisierung - eine immunologische Reaktion in der Magenschleimhaut einsetzt. Die Ergebnisse von TEICHMANN (1983), TEICHMANN et al. (1983) und STEUER (1985) werden dadurch erneut bestätigt.

Darüberhinaus konnte aber auch gezeigt werden, daß diese Stimulierung des Immunsystems auch zu einem Schutz der Magenschleimhaut gegen aggressive Substanzen wie 100% Alkohol führt. Eine Läsionsbildung kann dadurch zwar nicht gänzlich verhindert, aber doch deutlich reduziert werden. Dieser Schutzmechanismus wirkt in Form einer gesteigerten Schleimsekretion, der Kontakt des schädigenden Agens mit der Tunica mucosa wird vermindert.

Die klinische Anwendung dieses immunologischen Mechanismus eröffnet neue Wege, durch Steigerung der gastralen Schleimproduktion, verbunden mit einer erhöhten Zytoprotektion der Epithelschichten, mögliche pathologische Veränderungen der gastralen Schleimhaut positiv zu beeinflussen.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die gastrale Schleimhaut von insgesamt 46 männlichen Wistar Ratten wurde lichtmikroskopisch untersucht. Schleimhautproben aus Corpus und Antrum ventriculi von 28 dieser Tiere wurden zusätzlich auch elektronenmikroskopisch und bezüglich ihrer Lektinbindung untersucht. Die Tiere waren in 6 verschiedene Versuchs- und Kontrollgruppen unterteilt worden. Ziel der Untersuchungen war es, den Einfluß einer Sensibilisierung und anschließender intragastraler Stimulierung auf experimentell induzierte Läsionen zu prüfen. Die Schleimhautveränderungen wurden erstens makroskopisch durch Längenmessung, zweitens mikroskopisch durch Bildung eines subjektiven Läsionsindex und elektronische Flächenintegration und drittens durch Volumenberechnung semiquantitativ bestimmt. Die Dicke der Schleimschicht wurde mit einem elektronischen Bildauswertungssystem quantifiziert.

Die Ergebnisse konnten zusammengefaßt werden:

1. Die makroskopische Auswertung der gastralen Schleimhaut zeigt weniger Läsionen als die mikroskopische Beurteilung, sie kann daher nur bedingt als Bewertungsmaßstab gelten.
2. Die Magenschleimhaut sämtlicher Tiere die Alkohol intragastral erhalten hatten, weist stets Läsionen auf, die sich qualitativ nicht unterscheiden. Oberflächliche Defekte der Schleimhaut weichen nur unerheblich voneinander ab.
3. Die Magenschleimhaut von Versuchstieren (sensibilisiert mit intragastralem Antigen-Stimulus) zeigt deutlich weniger tiefe Läsionen als die von Kontrolltieren. Sensibilisierte Kontrolltiere (sensibilisiert, jedoch kein adäquater Antigen-Stimulus) zeigen weniger gastrale Schleimhautveränderungen als nicht-sensibilisierte.

4. Im Zeitraum von 1/2 bis 1 Std nach Alkoholapplikation nehmen die Läsionen wieder ab.
5. Die Läsionen im Antrum sind großflächiger und tiefer als diejenigen im Corpus ventriculi.
6. Alle Tiere, die Alkohol intragastral erhalten haben, weisen gegenüber unbehandelten Kontrolltieren eine gesteigerte Sekretion auf. Die sekretorische Aktivität der gastralen Schleimhaut der Versuchstiere ist größer, als die der Kontrolltiere.
7. Die gastrale Sekretion nimmt bei den Versuchstieren im Gegensatz zu den Kontrolltieren im Zeitraum von 1/2 bis 1 Std nach Alkoholapplikation nicht ab.
8. Die Ausbildung von Läsionen ist umgekehrt proportional zur Dicke der Schleimschicht.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß immunologische Mechanismen eine Steigerung der Schleimproduktion im Magen induzieren. Außerdem kann durch immunologische Aktivierung der gastralen Schleimhaut die Ausbildung von Läsionen deutlich reduziert werden.

## SUMMARY

### Morphologic investigations on the gastric mucous membrane of the rat after immunologic stimulation

The gastric mucous membranes of 46 male Wistar rats were examined by light - microscopy. Samples of mucous membrane from Corpus and Antrum ventriculi of 28 of these animals were additionally examined for lectin binding and by electron - microscopy. The animals were subdivided into 6 different experimental and control groups. The aim of the investigation was to review the influence of sensibilisation and of the following intragastric challenge on experimentally induced lesions. The alterations of the mucous membranes were semi - quantitatively determined, firstly macroscopically by measuring the length, secondly microscopically by the definition of a subjective lesion index and electronic area integration measurement, and thirdly by calculation of the volume. The thickness of the mucous layers was assessed with an electronic image analysis system.

The results can be summarized as follows:

1. The macroscopic evaluation shows fewer lesions than the microscopic examination, therefore it can not be taken conclusively for a valuation score.
2. The mucous membranes of all animals treated with alcohol intragastrically show lesions, which do not differ qualitatively. Superficial defects of the mucous membranes vary only slightly between the groups.
3. The gastric mucous membranes of experimental animals (sensitized with intragastric antigen-challenge) show substantially fewer deep lesions than control animals (sensitized, but without adequate stimulation). Sensitized control animals however, show fewer alterations of the mucous membranes than non-sensitized controls.

4. In the period from 1/2 to 1 hour after the application of alcohol, the lesions decreased.
5. The lesions in the gastric antrum are more extensive and deeper than those in the corpus ventriculi.
6. All animals receiving alcohol intragastrically, show an increased secretion rate compared to that of non - treated controls. The secretory activity of the gastric mucous membrane of experimental animals is higher than that of control animals.
7. In the period from 1/2 to 1 hour after the application of alcohol, the gastric secretion of experimental animals does not decrease in contrast to that of the control animals.
8. The thickness of the mucous layer is inversely proportional to the formation of lesions.

The present results show that immunologic mechanisms induce an increase of mucus production in the stomach. In addition to that, the formation of lesions can be considerably reduced by immunologic activation of the gastric mucous membrane.

## LITERATURVERZEICHNIS

- ALLEN, A. 1981: Structure and function of gastrointestinal mucus. In: Physiology of the gastrointestinal tract. Ed.: L.R. Johnson. Raven Press, New York, p. 617 - 639
- ALLEN, A, BELL, A., McQUEEN, S., 1984: Effects of ulcerogens on gastroduodenal epithelial proliferation. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen. Raven Press, New York, p. 195 - 202
- ALLEN, A., HUTTON, D. A., LEONARD, A. J., PEARSON, J. P., SELLERS, L. A., 1986: The role of mucus in the protection in the gastrointestinal mucosa. Scand. J. Gastroent. 21, Suppl. 125, 71 - 77
- ANDRE, C., HEREMANS, J., VAERMAN, J. P., CAMBIASO, C. L., 1975: A mechanism for the induction of immunological tolerance by antigen feeding: antigen - antibody complexes. J. Exp. Med. 142, 1509 - 1519
- ANDREß, H. J., 1985: Nahrungs- und Antigen induzierte gastrointestinale Hormonfreisetzung und Durchblutung vor und nach Vagotomie. Med. Diss. München.
- ARNAUD - BATTANDIER, F., BUNDY, B. M., O'NEILL, M., BIENENSTOCK, J., NELSON, D. L., 1978: Cytotoxic activities of gut mucosal lymphoid cells in guinea pigs. J. Immunol. 121, 1059 - 1065
- BANKS, W. J., 1986: Applied veterinary histology. Eds.: Williams and Wilkins, Baltimore/London p. 393 - 400

- BARCLAY, A. N., MASON, D. W., 1982: Induction of Ia antigen in rat epidermal cells and gut epithelium by immunological stimuli. J. Exp. Med. 156, 1665 - 1676
- BARGMANN, W., 1977: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Georg Thieme Verlag Stuttgart, p. 415 - 423
- BICKEL, M., KAUFFMANN, G. L., 1981: Gastric gel mucus thickness: Effect of distention, 16,16- dimethyl Prostaglandin E<sub>2</sub> and Carbenoxolone. Gastroenterol. 8Q, 770 - 775
- BLOM, H., HELANDER, H. F., 1981: Quantitative ultrastructural studies on parietal cell regeneration in experimental ulcers in rat gastric mucosa. Gastroenterol. 8Q, 334 - 343
- BOLTON, J. P., PALMER, D., COHEN, M. M., 1978: Stimulation of mucus and nonparietal cell secretion by the E<sub>2</sub> Prostaglandins. Am. J. Dig. Dis. 23, 359 - 363
- BOMMELAER G. GUTH. P. H., 1979: Protection by Histamine receptor antagonists and Prostaglandin against gastric mucosal barrier disruption in the rat. Gastroenterol. 77, 303 - 308
- BOWEN, J. C., FAIRCHILD; R. B., 1984: Oxygen in gastric mucosal protection. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen, Raven Press, New York, p. 259 - 266
- BRANDTZAEG, P., 1985: Research in gastrointestinal immunology. State of the art. Scand. J. Gastroent. 2Q, Suppl. 114, 137 - 153

- BRANDTZAEG, P., VALNES, K., SCOTT, H., ROGNUM, T. O., BJERKE, K., BAKLIEN, K., 1985: The human gastrointestinal secretory immune system in health and disease . Scand. J. Gastroent. 20, Suppl. 114, 17 - 36
- BRODIE, D. A., HOOKE, K. F. , 1971: Effects of route of administration on the production of gastric hemorrhage in the rat by Aspirin and sodium salicylate. Am. J. Dig. Dis. 16, 985 - 989
- CLAMP, J. R., COOPER, B., CREETH, J. M., ENE D., 1984: Carbohydrate and other aspects of gastric mucus. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen, Raven Press, New York, p. 203 - 208
- CLARK, R., CHIBA, J., ZWEIG, S., SHEVACH, E., 1982: T-cell colonies recognize antigen in association with specific epitopes on Ia molecules. Nature 295, 412 - 414
- COPRON, R. E., 1966: The ultrastructure of the gastric mucosa in normal and hypophysectomized rats. Am. J. Anat. 118, 53 - 90
- DJAHANGUIRI, B., 1969: The production of acute gastric ulceration by Indomethacin in the rat. Scand. J. Gastroent. 4, 265 - 267
- DOMSCHKE, W., DOMSCHKE, S., HAGEL, J., DEMLING, L., CROFT, D. N., 1977: Gastric epithelial cell turn over, mucus production, and healing of gastric ulcers with Carbenoxolone. Gut 18, 817 - 820
- DOMSCHKE, W., DOMSCHKE, S., CLASSEN, M., DEMLING, L., 1972: Some properties of mucus in patients with gastric ulcer. Effect of treatment with Carbenoxolone sodium. Scand. J. Gastroenterol. 7, 647 - 656

- EASTWOOD, G. L., 1984: Effects of ulcerogens on gastroduodenal epithelial proliferation. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen, Raven Press, New York, p. 27 - 32
- EASTWOOD, G. L., KIRCHNER, J. P., 1974: Changes in the fine structure of mouse gastric epithelium produced by ethanol and urea. *Gastroenterol.* 67, 71 - 84
- ELSON, C. O., 1985: Induction and control of the gastrointestinal immune system. *Scand. J. Gastroent.* 20, Suppl. 114, 1 -15
- ELWIN, G. E., 1974: Gastric acid responses to antral application of some amino acids, peptides, and isolated fractions of a protein hydrolysate. *Scand. J. Gastroent.* 9, 239 - 247
- FEIFEL, G., 1985: Pathogenese des peptischen Ulcus. In: 20 Jahre nicht resezierende Ulkuschirurgie. Rückblick und Ausblick. Hrsg.: L. Schweiberer und F. Eitel, W. Zuckschwerdt Verlag, München/ Bern/ Wien, p. 33 - 42
- FROMM, D., 1981: Gastric mucosal barrier. In: Physiology of the gastrointestinal tract. Ed.: L.R. Johnson. Raven Press, New York, p. 733 - 748
- GARNER, A., FLEMSTRÖM, G., ALLEN, A., 1983: Gastroduodenal alkaline and mucus secretion. *Scand. J. Gastroent.* 18, Suppl. 87, 25 - 41
- GLAVIN, G. B., 1980: Effects of aluminium hydroxide and restraint - induced and restraint delay induced gastric ulceration in the rat. *Experientia* 36, 79 - 81
- GOLDSTEIN, I. J., PORETZ, R. D., 1986: Isolation, physicochemical characterization and carbohydrate - binding specificity of Lectins. In: The Lectins: Properties, functions and applications in biology and medicine. Ed.: I. E. Liener, N. Sharon, I. J. Goldstein. Academic Press Inc. Orlando/San Diego u.a., p. 35 - 214

- GROSSMAN, M. I., 1981: Regulation of gastric acid secretion. In: Physiology of the gastrointestinal tract. Ed.: L.R. Johnson. Raven Press, New York, p. 659 -671
- GULDVOG, I., 1984: Stress ulceration: possible pathogenic mechanisms. Scand. J. Gastroent. 19, Suppl. 105, 9 - 17
- GUTH, P. H., 1984: Local metabolism and circulation in mucosal defense. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen, Raven Press, New York, p. 253 - 258
- GUTH, P. H., 1986: Gastric blood flow in ethanol injury and prostaglandin cytoprotection. Scand. J. Gastroent. 21, Suppl. 125, 86 - 91
- GUTH, P. H., BALLARD, K., 1981: Physiology of the gastric circulation. In: Physiology of the gastrointestinal tract. Ed.: L.R. Johnson. Raven Press, New York, p. 709 - 732
- GUTH, P. H., PAULSEN, G., NAGATA, H., 1984: Prostaglandin cytoprotection: Effect on histologic and microcirculatory changes in alcohol- induced gastric mucosal injury. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen, Raven Press, New York, p. 285 - 286
- GUTH, P. H., ROSENBERG, A., 1972: In vivo microscopy of the gastric micro-circulation. Am. J. Dig. Dis. 17, 391
- GUTH, P. H., SMITH, E., 1975: Neural control of gastric mucosal blood flow in the rat. Gastroenterol. 69, 935
- GUTH, P. H., SMITH, E., 1976: The effect of gastrointestinal hormones on the gastric microcirculation. Gastroenterol. 71, 435 - 438

- HAKANSON, R., OWMAN, C., SPORRONG, B., SANDLER, F., 1971: Electron microscopic identification of the histamin storing argyrophil (enterochromaffin-like) cells in the rat stomach. *Z. Zellforschung* 122, 460 - 466
- HALTER, F., 1982: Pathogenese des Ulkus ventriculi. In: *Ulkustherapie*, Hrsg.: Blum, Siewert, Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York, p. 23 - 30
- HEBEL, R., STROMBERG, M. W., 1976: Anatomy of the laboratory rat. Williams and Wilkins Company, Baltimore, p. 43 - 54
- HEINRICH - DEUS, P., 1987: Zur mikroskopischen Anatomie der Magenschleimhaut bei Ratte, Maus und Kaninchen. Eine vergleichende Literaturstudie. Vet. med. Diss. Universität München
- HELANDER, H. F., HIRSCHOWITZ, B. I., Quantitative ultrastructural studies on gastric parietal cells. *Gastroenterol.* 63, 951 - 961
- HELANDER, H. F., 1981: The cells of the gastric mucosa. *Int. Rev. Cytol.* 70, 217 - 289
- HILLS, B. A., BUTLER, B. D., LICHTENBERGER, L. M., 1983: Gastric mucosal barrier: hydrophobic lining to the lumen of the stomach. *Am. J. Physiol.* 244, G 561 - 568
- HOLM - RUTILI, L., 1985: Gastric mucosal microcirculation and acid secretion (an intravital microscopy study in the rat). Med. Diss. Uppsala
- HOTTENROTT, C., SEUFERT, R., DORTENBACH, J., BUCKBERG, C., 1984: The influence of autonomic nervous activity on total and regional gastric blood flow. *Scand. J. Gastroent.* 19, Suppl. 89, 37 - 39

- ITO, S., 1981: Functional gastric morphology. In: Physiology of the gastrointestinal tract. Ed.: L.R. Johnson. Raven Press, New York, p. 517 - 550
- ITO, S., LACY, E. R., 1984: Characteristics of ethanol induced lesions in rat gastric mucosa. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen, Raven Press, New York, p. 57 - 63
- JACOBSON, E. D., LINFORD, R. H. GROSSMAN, M. I., 1966: Gastric secretion in relation to blood flow studied by a clearance technique. J. Clin. Invest. 45, 1 - 13
- JARRET, E. E., HAIG, D. M. 1984: Mucosal mast cells in vivo and in vitro. Immunol. Today 5, 115 - 119
- JOHNSTON, B., LINDUP, W. E., SHILLINGERFORD, J. S., 1975: The pharmacological biochemistry of Carbenoxolone. Its effects on gastric mucus. In: Forth symposium of Carbenoxolone, Eds.: F. Avery-Jones and D. V. Parke, Butterworth's London, p. 3. Zitiert nach: W. Domschke: Magenschleim und Schleimhautresistenz - ein protektives Prinzip. In: Pathogenese und Therapie der Ulkuserkrankung, Hrsg.: K. H. Holtermüller, J. R. Malagelada, P. Herzog, Excerpta medica, Amsterdam/Oxford/Princeton, p. 39 - 49
- KAGNOFF, M. F., 1981: Immunology of the digestive system. In: Physiology of the gastrointestinal tract. Ed.: L.R. Johnson. Raven Press, New York, p. 1337 -1358
- KATSUYAMA, T., SPICER, S. S., 1978: Histochemical differentiation of complex carbohydrates with variants of the Concanavalin A - horseradish peroxidase method. J. Histochem. Cytochem. 26, 233 - 250
- KAUFFMAN, G. L., GROSSMAN, M. I., 1978: Prostaglandin and Cimetidine inhibit antral ulcers produced by parenteral salicylates. Gastroenterol. 74, 1049

- KERSS, S., ALLEN, A., GARNER, A., 1982: A simple method for measuring thickness of the mucus gel layer adherent to rat, frog and human gastric mucosa: Influence of feeding, prostaglandin, N-acetylcysteine and other agents. Clin. Sci. 63, 187 - 195
- KESSIMIAN, N., LANGNER, B. J., McMILLAN, P. N., JAUREGUI, H. O., 1986: Lectin binding to parietal cells of human gastric mucosa. J. Histochem Cytochem. 34, 237 - 243
- KIM, G. S., KERR, R., LIPKIN, M., 1967: Cell proliferation during the development of stress erosions in mouse stomach. Nature 215, 1180 - 1181
- KITAGAWA, H., FUJIWARA, M., OSUMI, J., 1979: Effects of water immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. Gastroenterol. 77, 298 - 302
- KIVILAAKSO, E., BARZILAI, A., SCHIESSEL, R., FROMM, D., SILEN, W., 1981: Experimental ulceration of rabbit antral mucosa. Gastroenterol. 80, 77 - 83
- KOELZ, H. R., 1986: Protective drugs in the treatment of gastroduodenal ulcer disease. Scand. J. Gastroent. 21 Suppl. 125, 156 - 163
- KONTUREK, S., 1985: Gastric cytoprotection/Review. Scand. J. Gastroent. 20, 543 - 553
- KOWALEWSKI, K., KOLODEJ, A., 1974: Effect of Prostaglandin E<sub>2</sub> on gastric secretion and on gastric circulation of totally isolated ex vivo canine stomach. Phamakol. 11, 85 - 94
- KUHLMANN, W. D., PESCHKE, P., 1984: Comparative study of procedures for histological detection of the lectin binding by use of Griffonia simplicifolia agglutinin 1 and gastrointestinal mucosa of the rat. Histochem 82, 265 - 272

- LACY, E. R., 1985: Prostaglandins and histological changes in the gastric mucosa. Dig. Dis. Sci. 30, Suppl. 11, 83 S - 94 S
- LACY, E. R., 1986: Effects of absolute ethanol, Misoprostol, Cimetidine and phosphate buffer on the morphology of rat gastric mucosae. Dig. Dis. Sci. 31, Suppl. 2, 101 S - 107 S
- LACY, E. R., ITO, S., 1982: Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. Gastroenterol. 83, 619 - 625
- LACY, E. R., ITO, S., 1984: Ethanol induced insult to the superficial rat gastric epithelium: A study of damage and rapid repair. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen. Raven Press, New York, p. 49 - 56
- LAMBERT, R., MARTIN, F., ANDRE, C., DESCOS, L., VOUILLON, G., 1968: Apical localization of glykoproteins in gastric mucous cells. Am. J. Dig. Dis. 13, 941 - 951
- LARSSON, L. I., 1977: Ontogeny of peptide producing nerves and endocrine cells of the gastro- duodeno- pancreatic region. Histochem. 54, 133 - 142
- LEESON, T. S., 1974: The rat parietal cell: Canaliculi and tubulovesicles. Canad. J. Zool. 52, 15 - 20
- LIEBICH, H. G., 1985: Funktionelle Morphologie der Magensekretion. Tierärztl. Praxis 13, 455 - 469
- LIEBICH, H. G., 1986: Immunzelluläre Regulation der Magensaftsekretion. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 99, 208 - 214

- MAIN, J. H., WHITTLE, B. J., 1973: The effects of E and A prostaglandins on gastric mucosal blood flow and acid secretions in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 49, 428 - 436
- MANTLE, M., ALLEN, A., 1978: A colorimetric assay for glycoproteins based on the periodic acid/Schiff stain. *Biochem. Soc. Transactions* 6, 607 - 609
- MARSH, M. N., 1985: Functional and structural aspects of the epithelial lymphocyte, with implications for coeliac disease and tropical sprue. *Scand. J. Gastroent.* 20, Suppl. 114, 55 - 75
- McCABE, D. R., 1969: Distribution and weights of various cell types in the rat stomach. *Anat. Rec.* 163, 555 - 562
- McGREAVY, J. M., MOODY, F. G., 1977: Protection of gastric mucosa against Aspirin induced erosions by enhanced blood flow. *Surg. Forum* 28, 357
- McQUEEN, S., ALLEN, A., GARNER, A., 1984: Measurement of gastric and duodenal mucus gel thickness. In: *Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract*. Ed.: A. Allen. Raven Press, New York, p. 215 - 221
- MENGUY, R., MASTERS, Y. F., 1974: Mechanism of stress ulcer. III Effects of hemorrhagic shock on energy metabolism in the mucosa of the antrum, corpus and fundus of the rabbit stomach. *Gastroenterol.* 66, 1168
- MERSEREAU, W. A., HINCHEY, E. J., 1973: Effect of gastric acidity on gastric ulceration induced by hemorrhage in the rat, utilizing a gastric chamber technique. *Gastroenterol.* 64, 1130

- MER SÉREAU, W. A., HINCHEY, E. J., 1978: A "sucrose gap" technique for the measurement of the gastric mucosal potential difference at specific sites in a rat gastric chamber. *Gastroenterol.* 75, 1120 - 1123
- MER SÉREAU, W. A., HINCHEY, E. J., 1982: Role of mucosal folds in formation of focal ulcers in the rat. *Surgery* 91, 150 - 155
- MILLER, T. A., 1983: Protective effect of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms. *Am. J. Physiol.* 245, G 601 - 623
- MONGINI, P., FRIEDMAN, S., WORTIS, H., 1978: Occurrence of Ia - antigens on tissues of non - lymphoid origin. *Nature* 276, 711 - 713
- MONTGOMERY, P. C., LEMAITRE-COELHA, J. M., VAERMAN, J. P., 1980: A common mucosal immune system. Antibody expression in secretions following gastrointestinal stimulation. *Immunol. commun.* 9, 705 - 713
- MORRIS, G. P., HARDING, P. L., 1984: Mechanisms of mucosal recovery from acute gastric damage: roles of extracellular mucus and cell migration. In: *Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract*. Ed.: A. Allen, Raven Press, New York, p. 209 - 214
- MORRIS, G. P., WALLACE, J. L., HARDING, P. L., KRAUSSE, E. J., LOLLE, S. J., 1984: Correlation between changes in indicators of gastric mucosal barrier integrity at time of exposure to "Barrier breakers" and extent of hemorrhagic erosions one hour later. *Dig. Dis. Sci.* 28, 1034 - 1042
- MÜLLER, P., DAMANN, H. G., SIMON, B., KOMMERELL, B., 1984: Prostaglandins and human gastric mucosa: molecular aspects and protective properties. In: *Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract*. Ed.: A. Allen. Raven Press, New York, p. 311 - 316

- MÜLLER - LISSNER, S., 1985: Pathogenese des peptischen Ulkus. In: 20 Jahre nicht resezierende Ulkuschirurgie. Rückblick und Ausblick. Hrsg.: L. Schweiberer und F. Eitel, W. Zuckschwerdt Verlag, München/ Bern/ Wien, p. 13 - 22
- NATALI, P. G., De MARTINO, C., QUARANTA, V., NICOTRA, M. R., FREZZA, F., PELLEGRINO, M. A. , FERRONE, S., 1981: Expression of Ia - like antigens in normal human non - lymphoid tissues. Transplant. 31, 75 -78
- NIXON, D. F., PAN -YUN TING J. , FRELINGER, J. A., 1982: Ia antigens on non - lymphoid tissues. Their origins and functions. Immun. Today 3, 339 - 342
- OHTSUKI, H., YAMAMOTO, O., OKABE, S., 1984: Scanning electron microscopic studies of cytoprotection by 16-DM PGE<sub>2</sub> on Indomethacin induced gastric and intestinal lesions in the rat. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen, Raven Press, New York, p. 371 - 376
- OKABE, S., TAKEUCHI, K., TAKATA, Y., NAGANUMA, T., TAKAGI, K., 1976: Effects of L-Glutamine on various gastric lesions in rats and guinea pigs. Digestion 14, 325 - 331
- PEARSE, A. G., TAKOR TAKOR T., 1976: Neuroendocrine embryology and the APUD - concept. Clin. Endocrinol. 5 (Suppl.), 229s - 244s
- POWELL, D. W., 1984: Physiological concept of epithelial barriers. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen, Raven Press, New York, p. 1 - 6
- POWELL, D. W., 1981: Barrier functions of epithelia. Am. J. Physiol. 241, G 275 - 288

PRATSCHKE, E., TEICHMANN, R. K., GRAB, G., TUTERT, E., BRENDDEL, W., 1985:  
Der Einfluß von Mastzellprodukten auf die Gastrinfreisetzung. Langenbecks  
Arch. Chir. (Suppl.), 295 - 298

PRATSCHKE, E., TEICHMANN, R. K., GRAB, G., HAMMER, C., BRENDDEL, W.,  
1986: Gastrinfreisetzung durch Mediatoren immunkompetenter Zellen.  
Langenbecks Arch. Chir. (Suppl.), 262 - 265

RACHMILEWITZ, D., LIGUMSKY, M., FICH, A., GOLDIN, E., ELIAKIM, A., KARMEI,  
F., 1986: Role of endogenous prostanoids in the pathogenesis and therapy  
of duodenal ulcer. Gastroenterol. 90, 963 - 969

REIMANN, H. J., MEYER, H. J., SCHMAL, A., FISCHER, M., LORENZ, W.M., 1977:  
Adaptation und Kreuzadaptation an Kälte und Restraint zur Vermeidung von  
Streßulkusbildung bei der weiblichen Ratte. Z. Phys. Med. 6, 22 - 23

RICHMAN, L., CHILLER, J. M., BROWN, W. R., HANSON, D. G., VAZ, N. M., 1978:  
Enterically induced immunologic tolerance. J. Immunol. 121, 2429 - 2434

RITCHIE, W. P., 1977: Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid  
and ischemia. Gastroenterol. 68, 699

ROBERT, A., 1979: Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterol. 77, 761 - 767

ROBERT, A., 1984: Role of endogenous and exogenous prostaglandins in  
mucosal protection. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper  
gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen, Raven Press, New York, p. 377 - 382

SATOH, H., GUTH, P. H., GROSSMAN, M. I., 1982: Role of food in gastrointestinal  
ulceration produced by Indomethacin in the rat. Gastroenterol. 83, 210 - 215

SCHIESSEL, R., 1982: Protektive Mechanismen der Magen- und Duodenal-

- SCHIESSEL, R., 1982: Protektive Mechanismen der Magen- und Duodenalschleimhaut und ihre Beziehung zur akuten Läsion. In: Ulkustherapie, Hrsg.: Blum, Siewert, Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York, p. 85 - 94
- SCHMIDT, K. L., HENAGAN, J. M., SMITH, G. S., HILBURN, P. J., MILLER, T. A., 1985: Prostaglandin cytoprotection against ethanol induced gastric injury in the rat. *Gastroenterol.* 88, 649 - 659
- SCHMIEGEL, W., HAMANN, A., THIELE, H. G., 1982: Darmassoziiertes Immunsystem. Lokale Immunantwort - systemische Toleranz. *Dtsch. Med. Wschr.* 107, 267 - 270
- SCHUMPELICK, V., RAUCHENBERGER, B., 1976: Duodenogastraler Reflux und Stressulkus. *Dtsch. Med. Wschr.* 101, 1647 - 1649
- SCOTT, H., SOLHEIM, B. G., BRANDTZAEG, P., THORSBY, E., 1980: HLA - DR like antigens in the epithelium of human small intestine. *Scand. J. Immunol.* 12, 77 - 82
- SHAY, H., KOMAROV, S. A., FELS, S. S., MERANZE, D., GRUENSTEIN, M., SIPLET, H., 1945: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterol.* 5, 43 - 61
- SOLCIA, E., CAPELLA, C., VASALLO, G., BUFFA, R., 1975: Endocrine cells of gastric mucosa. *Int. Rev. Cytol.* 42, 223 - 286
- STARLINGER, M., JAKESZ, R., MATTHEWS, J. B., YOON, C., SCHIESSEL, R., 1981: The relative importance of  $\text{HCO}_3^-$  and blood flow in the protection of rat gastric mucosa during shock. *Gastroenterol.* 81, 732 - 735

- STEUER, M., 1985: Experimentell - Morphologische Untersuchungen an der Tunica mucosa des Antrums pylori beim Hund. Vet.-med. Diss. Universität München
- STROBEL, S., 1986: Allergenicity of feeds and gastrointestinal immunoregulation in man and experimental animals. Human Nutr. - Appl. Nutr. 40a Suppl 1 45 - 54
- STROBER, W., RICHMAN, L. K., ELSON, C. O., 1981: The regulation of gastrointestinal immune responses. Immunol. today 2, 156 - 162
- SUGUNUMA, T., TSUYAMA, S., MURATA, F., 1985: Glycoconjugate cytochemistry of the rat fundic gland using lectin/colloidal gold conjugates and Lowicryl K4M. Histochem. 83, 489 - 495
- SVANES, K., ITO, S., TAKEUCHI, K., SILEN, W., 1982: Restitution of the surface epithelium of the in vitro frog gastric mucosa after damage with hyperosmolar sodium chloride. Gastroenterol. 82, 1409 - 1426
- SZABO, S., PIHAN, G., TRIER, J. S., 1986: Alterations in blood vessels during gastric injury and protection. Scand. J. Gastroent. 21, Suppl. 125, 92 - 99
- TAKEUCHI, K., OHNO, T., OKABE, S., 1986: Variations of gastric transmucosal potential difference and lesion formation during hemorrhagic shock in the rat. Gastroenterol. 91, 1113 - 1122
- TEICHMANN, R. K., 1983: Vagale und immunologische Stimulation gastraler Funktionen. Habil. Schrift Universität München
- TEICHMANN, R. K., ANDRESS, H. J., GYCHA, S., SEIFERT, J., BRENDDEL, W., 1983: Die immunologische Reaktivität des Antrums zur Stimulation von Verdauungsprozessen. Langenbecks Arch. Chir. (Suppl.), 5 - 8

- TEICHMANN, R. K., ANDRESS, H. J., LIEBICH, H. G., SEIFERT, J., BRENDDEL, W., 1984: Die Bedeutung immunkompetenter Zellen im Antrum bei der Stimulation von Verdauungsprozessen. *Langenbecks Arch. Chir. (Suppl.)*, 151 - 154
- TURNBERG, L. A., ROSS, I. N., BAHARI, H. M., 1984: Ph Gradient across gastric mucus. In: *Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract*. Ed.: A. Allen. Raven Press, New York, p. 223 - 226
- WALLACE, J. L., WHITTLE, B. J., 1986: The role of extracellular mucus as a protective cap over gastric mucosal damage. *Scand. J. Gastroent.* 21, Suppl., 125, 79 - 85
- WALKER, W. A., ISSELBACHER, K. J., BLOCH, K. J., 1972: Intestinal uptake of macromolecules: Effect of oral immunization. *Sci.* 177, 608 - 610
- WALKER, W. A., ISSELBACHER, K. J., 1974: Uptake and Transport of macromolecules by the intestine. Possible role in clinical disorders. *Gastroenterol.* 67, 531 - 550
- WATTEL, W., GEUZE, J. J., 1978: The cells of the gastric groove and cardia. An ultrastructural and carbohydrate histochemical study. *Cell Tiss. Res.* 186, 375 - 391
- WATTEL, W., GEUZE, J. J., DAVIDS, J. A., 1977: Mouse gastric mucous cell renewal following fast neutron irradiation - an ultrastructural study. *Cell Tiss. Res.* 183, 303 - 318
- WHITTLE, B. J., 1977: Mechanisms underlying gastric mucosal damage induced by Indomethacin and bile salts and the actions of prostaglandins. *Br. J. Pharmacol.* 60, 455 - 460

- WILLIAMS, S. E., TURNBERG, L. A., 1981: Demonstration of a pH gradient across mucus adherent to rabbit gastric mucosa: evidence for a "mucus - bicarbonate" barrier. *Gut* 22, 94 - 96
- WHITTLE, B. J., STEEL, G., WALLACE, J.L., 1986: Assessment of the actions of prostanoids in the protection and repair of the gastric mucosa. *Scand. J. Gastroent.* 21, Suppl. 125, 128 - 133
- WRIGHT, N. A., 1984: Role of cell renewal in mucosal protection in the gastrointestinal tract. In: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed.: A. Allen. Raven Press, New York, p. 15 - 20
- ZALEWSKY, C. A., MOODY, F. G., SIMONS, M. A., 1979: Mechanisms of mucus release in exposed canine gastric mucosa. *Gastroenterol.* 77, 719 - 729
- ZINNER, N. J., KERR, J. C., REYNOLDS, D. J., 1975: Adrenergic mechanisms in canine gastric circulation. *Am. J. Physiol.* 229, 977 - 982



Herrn Prof. Dr. H. G. Liebich möchte ich für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Beratung und die jederzeit gewährte, freundliche und engagierte Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit sehr herzlich danken.

Für die Überlassung des Untersuchungsmaterials und die wissenschaftliche Unterstützung danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. habil. R. Teichmann (Chirurgische Klinik und Poliklinik der Universität München, Direktor Prof. Dr. med. Heberer). Herrn Dr. med. Krämling danke ich für die wissenschaftliche Unterstützung und die Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Ferner möchte ich Herrn Prof. Dr. med., Dr. med. h.c. W. Brendel für die Überlassung des Arbeitsplatzes am Institut für Chirurgische Forschung, Großhadern danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. F. Sinowatz für die Überlassung des Arbeitsplatzes am Institut für Tieranatomie der Universität München.

Mein besonderer Dank gilt Frau Ch. Winkler und Frau M. Settles für die technische Beratung und für die Unterstützung bei der Anfertigung der histologischen Schnitte. Frau G. Rußmeier und Herrn M. Kosarian danke ich für die technische Beratung.

Bei meinem Mann René bedanke ich mich herzlich für seine Hilfe bei den Schreibarbeiten und beim Erstellen der Tabellen und Graphiken.



Lebenslauf:

Name: Karoline Meurer

Geboren: 3. März 1962 in München

Eltern: Horst Kanior, Finanzwirt  
Waltraud Kanior, geb. Röttcher, Lehrerin

Schule: 1968 - 1972 Grundschule Kiefersfelden  
1972 - 1981 Karolinen - Gymnasium Rosenheim,  
neusprachlicher Zweig

Abitur: Juni 1981

Studium: 1981 - 1986 Tiermedizin an der Ludwig - Maximilians -  
Universität München

Eheschließung: 16. Juni 1986

Staatsexamen: November 1986









